6

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DU MÊME AUTEUR

Rupture spontanée extra-péricardique de l'aorte. — En collaboration avec M. Gouget (*Société anatomique*, mars 1907.)

Rupture spontanée du cœur. — En collaboration avec M. Gouget (*Société anatomique*, juin 1907.)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1907 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 31 octobre 1907 à 1 heure.

Par René REMBERT

Ancien interne de l'Assistance Publique de Paris
Membre correspondant de la Société Anatomique
Médailles de bronze de l'Assistance Publique

L'ATHÉROME AORTIQUE

EXPÉRIMENTAL

Président : M. GILBERT, *professeur.*

Juges : MM. HUTINEL et A. ROBIN, *professeurs.*
MÉRY, *agrégé.*

PARIS
IMPRIMERIE DES FACULTÉS
A. MICHALON
26, rue Monsieur-le-Prince, 26

1907

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DEJERINE. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	QUENU.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	G. BALLET.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. BERGER. RECLUS. SECOND.
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. BAR.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.			
AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (Fern.)	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LŒPER	RENON
BROCA	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL (chef des trav. anat.
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (Marcel)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-ONCLE

Le Docteur CHEVALLIER

In memoriam

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES AMIS

A MES MAITRES

DANS LES HOPITAUX ET HOSPICES CIVILS DE PARIS

Externat (1900-1905)

M. le Professeur POZZI

M. le Docteur THIROLOIX

M. le Docteur HIRTZ

M. le Docteur BOURCY

M. le Docteur DOLÉRIS

M. le Docteur LETULLE

M. le Docteur MICHON

M. le Docteur SERGENT

Internat (1905-1907)

M. le Docteur THIROLOIX

M. le Docteur AVIRAGNET

M. le Docteur GOUGET

A MES AUTRES MAITRES

M. le Professeur Paul RECLUS, MM. J.-L. FAURE, VEAU, PRAT, L.-G. SIMON, X. BENDER, CARNOT, KENDIRDJY, AUCLAIR, LEMIERRE, HALBRON, LABEY, BLANDIN, de GRANDMAISON, COUDERT, CASTAIGNE, COYON, SAVARIAUD.

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR J.-V. LABORDE

CHEF DES TRAVAUX DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

AU REGRETTÉ DOCTEUR GÉRARD-MARCHANT

CHIRURGIEN DE L'HÔPITAL BOUCICAUT

A MES PREMIERS MAITRES

M. LE DOCTEUR OPPENHEIM

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX

M. LE DOCTEUR LENORMANT

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ
CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris

MÉDECIN DE L'HÔPITAL BROUSSAIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONDEUR

INTRODUCTION

Les travaux de Josué en 1903 ont remis à l'ordre du jour la question de l'athérome et de l'artériosclérose, et tant en France qu'à l'Étranger nombreux sont les auteurs qui depuis cette époque ont cherché par l'expérimentation à produire des lésions artérielles afin d'élucider l'histogenèse et la pathogénie de l'artérite chronique humaine.

Nous avons entrepris ce travail sur les conseils de notre maître M. Gouget : ne pouvant apporter notre part de contribution personnelle à l'étude de l'athérome expérimental nous avons essayé de grouper ici tous les travaux qui ont paru sur cette question, n'ayant d'autre but que de faciliter les recherches des auteurs qui étudieront ultérieurement ce sujet.

Après un historique rapide qui fera l'objet de notre premier chapitre, nous étudierons successivement dans un deuxième les différents facteurs étiologiques qui

ont été employés pour produire les lésions d'athérome expérimental (1).

Nous consacrons le troisième chapitre à l'exposé de l'anatomie pathologique et le quatrième à la pathogénie.

Enfin dans un dernier chapitre nous avons groupé sous le nom « d'essai thérapeutique » toutes les expériences qui ont été tentées pour étudier l'action des préparations iodées et autres sur le développement des lésions athéromateuses expérimentales.

1. Nous tenons à adresser tous nos remerciements à notre confrère Mme Lévin, à nos amis MM. Leray et Mariani qui ont bien voulu nous aider dans nos traductions.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'histoire de l'athérome expérimental date de la deuxième moitié du siècle dernier ; nous ne ferons que signaler pour mémoire les expériences de Vulpian, Nothnagel, Bervoët, Alex. Frænkel qui ayant sectionné le sciatique ont, après plusieurs mois, trouvé un épaississement des parois vasculaires intéressant dans certains cas les trois tuniques artérielles. Les premières lésions aortiques par voie expérimentale sur les animaux et présentant tous les caractères de l'athérome ont été obtenues en 1877 par Giovanni, à la suite de sections multiples du sympathique, et quelques années plus tard, en 1881, par Israël qui décrit sous le nom d'andaortite chronique des lésions semblables à celles de l'athérome.

Si l'on jette un regard d'ensemble sur l'histoire de l'athérome expérimental on peut considérer en schématisant un peu que les recherches ont passé par trois phases successives.

De 1877 à 1889 les auteurs après Giovanni se sont

efforcés de provoquer de l'athérome aortique en produisant des lésions du système nerveux. Tels sont les travaux de Lewaschew en 1883, de Schnell et d'Hippolyte Martin en 1886. Leurs expériences en ont été reprises plus tard par Boinet et Romary en 1897, Lapinsky, Pic et Bonnamour, Feuillié en 1905 et plus récemment par Ball en 1907.

En 1889 Gilbert, et Lion, injectant à des animaux par la voie sanguine des cultures et des toxines microbiennes en lésant préalablement ou non l'endartère, obtiennent une transformation sclérocalcaire des parois artérielles ayant tous les caractères de l'athérome ; cette démonstration marque une ère nouvelle dans l'étude de la question. Apparaissent ensuite les travaux de Thérèse (1893), de Crocq (1894), de Pernice (1895), puis en 1897 ceux de Boinet et Romary qui reprennent toutes les expériences de leurs devanciers et enfin ceux de Mollard et Regaud avec la toxine diphtérique.

Avec la communication de Josué, le 21 novembre 1903, apportant à la Société de Biologie le résultat des expériences qu'il a entreprises avec succès chez le lapin et qui lui ont permis de provoquer de l'athérome aortique par injections intra-veineuses répétées d'adrénaline, commence la troisième et dernière phase. Dès ce moment la question de l'athérome expérimental qui était un peu délaissée redevient d'actualité : la même année en effet, M. Loeper, Josserand, M. Gouget apportaient une confirmation des résultats de Josué ainsi qu'en 1904 Baylac et Albarède en France, Erb et von Rzentkowski en Allemagne.

Un an plus tard, en 1905, ce sont de nombreux travaux ; ceux de Pic et Bonnamour, Feuillié et ceux des Allemands Fischer, Erb, Hédinger, Braun, Külbs, Lissauer, Stürli, Ziegler, Scheidemandel ; ce dernier publie un volumineux mémoire intéressant au point de vue histologique. En Italie, Boveri, D'Amato et Fagella, Marini, Luigi Peserico; Orlowsky en Russie; Loeb et Githeus, Pearce et Stauton en Amérique; Lortat-Jacob et Sabaréanu en France étudient l'influence de divers facteurs physiologiques ou pathologiques sur la production des lésions athéromateuses par l'adrénaline.

En 1906, signalons en France les travaux de Baylac, d'Amouroux, de M. Gouget sur l'athérome consécutif à l'intoxication par le tabac, ceux de Boinet de M. Loeper, de Pic et Bonnamour et de Carrel et Guthrie.

A l'étranger les recherches sont beaucoup plus nombreuses encore car un certain nombre d'expérimentateurs ne se contentent pas seulement de reproduire l'athérome par l'adrénaline, ils essayent de neutraliser l'action du poison surrénal au moyen de préparations iodées ou d'une autre substance vaso-dilatatrice. Nous citerons en Allemagne l'important travail de Biland, ceux d'Adler et Hensel, de Boveri, von Korányi, Kreuzfuchs, Hédinger ; en Italie ceux de Baduel, Commessatti, Papadia, Tarantini et Torri ; de Cummius et Stout, Oscar Klotz, Pearce et Stauton, Pearce et Bauldauf en Amérique et enfin en Russie ceux d'Ortowski, Orgielbrand et Volovnik.

Cette année Lesieur, M. Loeper et Boveri, Lortat-Jacob et Laubry ont fait connaître les résultats de leurs

expériences et tout récemment ont paru à Lyon les deux importantes thèses de Ball et de Thévenot sur l'athérome expérimental. Gébrowsky, Kalamkarov, Orlowski et Kinichi-Naka en Russie; Papadia en Italie; Falk, D'Amato, Kaiserling, Klieneberger, von Korányi, Lœb et Fleischer en Allemagne ont aussi publié cette année le compte rendu de leurs études.

Le nombre et la diversité des travaux énumérés dans cet historique rapide montre d'une part les différentes idées qui ont dirigé successivement les recherches expérimentales sur l'athérome et d'autre part tout l'intérêt que les auteurs ont attaché à sa réalisation pour tenter d'élucider la pathogénie de l'athérome humain, en connaître les causes et en étudier l'histogenèse.

CHAPITRE II

ÉTIOLOGIE

Les causes susceptibles de produire l'athérome sont d'origines et de natures très diverses : on a incriminé successivement un certain nombre de facteurs influençant directement le système nerveux, des poisons fabriqués dans l'organisme résultant soit du surmenage physique ou intellectuel, soit du régime alimentaire carné (Huchard) ou végétal (Brault), des poisons exogènes très variés et enfin des infections.

L'expérimentation s'inspirant de ces données cliniques est venue les confirmer ; les uns par des lésions du système nerveux, les autres par des cultures et des toxines microbiennes ou des substances chimiques diverses ont pu réaliser l'athérome chez les animaux.

PREMIERE PARTIE

LÉSIONS NERVEUSES

Par la section du sciatique Vulpian, Nothnagel, Bervoët, Alex. Frankel ont constaté un épaississement des

parois artérielles en sacrifiant leurs animaux au bout de plusieurs mois. L'auteur qui paraît avoir réalisé le premier des lésions d'athérome expérimental est Giovanni, en 1877 ; ses expériences portent sur deux chiens.

Ex. I. — Chez un petit chien il sectionne le sympathique au moyen d'un petit scalpel introduit dans la cavité thoracique ; opération répétée en deux endroits le premier jour, en deux autres quatre jours après. Le chien sacrifié, il note dans le segment thoracique de l'aorte descendante des taches jaunes disséminées de la largeur d'une tête d'épingle. Les plus grosses incisées correspondent chacune à une petite cavité pleine de détritus graisseux et granuleux.

Ex. II. — Sur un autre chien il pratique un plus grand nombre d'expériences et laisse l'animal vivre plus longtemps. On constate à l'autopsie des plaques athéromateuses au niveau des valvules sigmoïdes de l'aorte et d'autres plaques et taches jaunes le long de l'aorte descendante.

Giovanni conclut de ses expériences que l'aortite peut être produite expérimentalement par altération des éléments nerveux, ce qui concorde bien avec les faits fournis par l'observation clinique.

Quelques années plus tard, en 1883, Lewaschev expérimentant sur le chien observe une inflammation plus ou moins vive de la patte en passant au travers du sciatique correspondant un fil imbibé d'une solution de chlorure de sodium concentré.

L'expérience répétée un temps plus ou moins long il observe à l'autopsie des lésions des artères : les gros

troncs vasculaires de la cuisse n'offrent pas d'altérations appréciables, mais les vaisseaux artériels de l'extrémité du membre présentent « quelques plaques d'inflammation caractérisées par la turgescence des vasa-vasorum, l'existence d'éléments lymphoïdes infiltrés dans la tunique adventice et moyenne ». Il note, lorsque l'irritation a été prolongée, que les faisceaux de fibres musculaires lisses de la tunique moyenne sont remplacés par des travées conjonctives et que quelquefois il n'y a pas prolifération de la tunique interne. Cet auteur en conclut que les lésions sont dues à un trouble de l'innervation vaso-motrice car elles sont plus développées au niveau des capillaires et des parois artérielles où l'action est maximum.

Schnell, en 1886, a repris les expériences de Giovanni et de Lewaschev mais il n'obtient aucun résultat : il en conclut que les sections portant sur la portion thoracique du sympathique qui s'étend du deuxième au huitième espace intercostal, faites soit d'un côté, soit des deux côtés alors même qu'on les multiplie, ne déterminent aucune lésion de l'aorte thoracique chez le chien, le chat, le lapin et le cobaye : ces animaux avaient été sacrifiés au bout de 32 à 40 jours.

Sur quatre chiens auxquels il irritait unilatéralement le sciatique il n'obtient aucune lésion soit macroscopique soit microscopique. Voici les procédés qu'il employait :

1° Compression du nerf par fil de fer ;

2° Nerf traversé par fil imbibé de chlorure de sodium et déplacé journellement de manière à entretenir l'irritation.

3° Nerf irrité par fil imbibé d'acide osmique.

4° Injection d'acide osmique à 1/50 dans le tissu nerveux à quatre jours d'intervalle entre chaque opération.

Cet auteur cite une expérience d'Hippolyte Martin qui à la suite d'une vagotomie double avait constaté dans les ramifications des coronaires une endartérite plus ou moins oblitérante caractérisée « par l'obstruction plus ou moins complète de la lumière du vaisseau, la diminution proportionnelle de la circulation sanguine et finalement de la dégénérescence athéro-scléreuse dystrophique ».

Plus récemment, en 1905, Pic et Bonnamour pratiquent sur le lapin des sympathectomies dont les résultats sont rapportés dans la thèse de leur élève Feuillié.

Ils résèquent à deux animaux le sympathique cervical des deux côtés : le premier, mort au bout de trois semaines, présentait sur la face interne de l'aorte presque au-dessus des valvules aortiques trois petites plaques athéromateuses de la grosseur d'un grain de mil et situées sur une même ligne horizontale. Quant au second, mort un mois après, il montrait une aorte normale: un troisième animal auquel ils avaient réséqué le sympathique cervical du côté gauche seulement n'avait pas non plus de lésions aortiques.

Cette année, Ball, ayant sectionné chez un lapin (n° 39) les sympathiques cervicaux et le nerf de Cyon du côté gauche et chez un autre (n° 40) les deux sympathiques cervicaux, n'obtient aucune altération athéromateuse.

Les résultats obtenus par les différents auteurs qui ont essayé de produire expérimentalement de l'athérome

par lésions nerveuses sont donc contradictoires : les faits négatifs n'infirment en aucune façon les recherches positives de Giovanni, Lewaschev, H. Martin, Feuillié, mais ils indiquent que les expériences de ces auteurs doivent être reprises car elles sont trop peu nombreuses pour pouvoir en tirer une conclusion.

DEUXIÈME PARTIE

INFECTIONS

Gilbert et Lion, en 1889, démontrent pour la première fois que l'on peut produire expérimentalement des lésions d'aortite par l'injection dans le sang de cultures ou de toxines microbiennes en traumatisant ou non au préalable l'endartère.

Un lapin, dont la tunique interne de l'aorte avait été lésée par un stylet introduit par la carotide et qui reçut ensuite une injection intraveineuse de 1 centimètre cube d'une culture de bacille d'Eberth-Gaffky, présentait, huit jours après, trois petites plaques scléro-calcaires au niveau des points lésés.

Deux autres lapins traités sans traumatisme préalable de l'aorte par des cultures progressivement virulentes d'un microbe trouvé dans un cas d'endocardite infectieuse humaine présentaient des lésions semblables :

L'un avait reçu les 5, 15 octobre et 5 novembre 1887 1 centimètre cube de culture progressivement virulente de ce microbe et le 23 mars suivant 1 centimètre cube

de culture très virulente, il mourait vingt-quatre heures après, d'accidents méningés. A l'autopsie on trouvait une plaque saillante, inégale, rugueuse, étendue de l'orifice aortique jusque sur la crosse, entourée de plus petites de la grosseur d'une tête d'épingle.

L'autre avait eu du 8 au 30 octobre 1887, en sept injections, 34 cc. 5 de culture du même bacille stérilisée à 120° à l'autoclave ; le 30 octobre 1887 et le 28 août suivant une nouvelle injection de 1 centimètre cube de culture très virulente, il mourait au bout de neuf jours paraplégique. L'aorte présentait au niveau de sa portion ascendante un nodule athéromateux entouré de quatre plus petits.

Ces auteurs ont donc pu reproduire expérimentalement de l'aortite soit par action combinée du traumatisme et de l'infection soit par inoculations de cultures microbiennes ou de leur toxines. Quel que soit le procédé employé, les caractères des lésions expérimentales sont au triple point de vue topographique, macroscopique et histologique semblables à celle de l'athérome humain montrant ainsi le rôle important de l'infection dans l'étiologie de l'artérite chronique. Depuis cette époque de nombreuses expériences ont été entreprises pour montrer le rôle de l'infection dans la production des lésions aortiques.

En 1893, Thérèse relate dans sa thèse les résultats qu'il a obtenus en injectant à des lapins et à des cobayes par la voie intraveineuse des cultures de bactérium coli commune, de streptocoque pyogène, de staphylocoque doré et de diphtérie atténuée. Il n'obtient aucune

altération visible à l'œil nu mais constate histologiquement une transsudation leucocytaire formant des foyers autour des capillaires et dans le tissu conjonctif. Il conclut que ces lésions sont le premier stade de l'artériosclérose d'origine infectieuse, lésions qui peuvent se produire sous l'influence exclusive soit du microbe soit de ses toxines.

L'année suivante Crocq recherchant quel est le rôle du traumatisme et de l'infection dans la production de l'artérite infectieuse arrive à ces conclusions : que le traumatisme seul ne peut, par les agents pathogènes ordinaires, provoquer de l'aortite pas plus que l'infection. En effet, des lapins auxquels il avait injecté en une seule fois 1 à 2 centimètres cubes de cultures de bacille d'Éberth, de colibacille, de streptocoque pyogène ne présentaient aucune lésion artérielle. Seul le bacille de l'endocardite de Gilbert et Lion fait exception et permet de réaliser l'athérome expérimental sans traumatisme préalable. Deux facteurs sont donc nécessaires pour produire l'artérite infectieuse, d'une part l'infection et d'autre part un locus minoris resistantiæ qui expérimentalement est constitué par le traumatisme et cliniquement par une lésion artérielle antérieure ou une mauvaise nutrition de la paroi des vaisseaux.

Pernice, en 1895, inoculant à des animaux sans traumatisme préalable des cultures de staphylocoque doré, de bactéridie charbonneuse et de bacille de la diphtérie observe comme Thérèse des lésions artérielles plutôt appréciables à l'examen microscopique qu'à l'œil nu et qui semblent dues à la fois à l'action des bactéries

et à l'action des poisons microbiens, la première étant plus active.

En 1897, Boinet et Romary ont repris ces expérienses, ils ont recherché comment agissaient les divers agents pathogènes ou leurs toxines sur une aorte préalablement lésée et comment les diathèses seules ou combinées avec l'infection et le traumatisme agissaient sur ce vaisseau.

Voici le résultat de leurs expériences :

A. — Infections

a). — *Microbes injectés directement dans le sang ou susceptibles de passer dans le sang à la suite d'une inoculation sous-cutanée.* — Seul le bacille d'Éberth a donné des lésions d'aortite sans traumatisme préalable ; le bactérium coli, le streptocoque, le bacille de Koch associé à des injections de tuberculine ont donné de l'aortite après traumatisme. Le charbon et le staphylocoque n'ont donné aucun résultat.

b). — *Microbes agissant par leurs toxines.* — L'injection après traumatisme de culture de bacille de Nicolaïer avec culture de streptocoque pour réaliser les associations microbiennes d'une part et d'autre part de culture de bacille de Lœffler a donné des lésions très nettes, très éloignées du point traumatisé dans ce dernier cas.

c). — *Toxines microbiennes.* — L'injection sous la peau de cultures filtrées de bacille diphtérique et de

streptocoque a suffi à elle seule pour produire de l'aortite tandis que la tuberculine et la toxine du vibrion cholérique n'agissent sur la paroi artérielle qu'au niveau des points traumatisés.

B. — Intoxications

a). — L'intoxication saturnine prolongée pendant trois mois avec ou sans traumatisme préalable par ingestion quotidienne de 0 gr. 50 à 1 gramme de céruse a produit des lésoins d'aortite.

b). — Intoxication urique.

L'ingestion de 25 centigrammes d'acide urique ou de 25 centigrammes d'urate de soude pendant cinq ou six jours ne donne aucun résultat : l'ingestion tous les deux jours de 25 centigrammes d'acide urique ou d'urate de soude pendant 36 jours a donné des lésions histologiques, et associée au traumatisme aortique des lésions macroscopiques et microscopiques.

c). — Par la phloridzine ils ont observé les mêmes lésions.

d). — Intoxication hydrargirique.

Un cobaye soumis à des doses progressivement croissantes de 2 à 10 centigrammes de glycérophosphate de Hg injectées de trois en trois jours pendant 25 jours présentait quelques lésions d'aortite. De toutes leurs expériences Boinet et Romary concluent qu'en règle générale le traumatisme créant un locus minoris resistantiæ favorise la production et la localisation des lé-

sions aortiques d'origine toxique ou infectieuse. Seuls le bacille d'Éberth, le bacille de Lœffler, la toxine streptococcique, la phloridzine, la céruse font exception à la règle.

La même année, Mollard et Regaud, au cours d'expériences qu'ils avaient entreprises sur la myocardite diphtérique trouvent sur deux de leurs animaux des plaques d'athérome. Un lapin qui avait reçu en six mois quatre injections intraveineuses de toxine diphtérique diluée, les deux premières chacune de 0 gr. 0125 à 4 jours d'intervalle, la troisième de 0 gr. 025 46 jours après et la quatrième de 0 gr. 05 100 jours après, présentait à l'autopsie une aorte dont la surface interne était rugueuse, opaline, craquelée à la vue et au toucher et quelques petites plaques jaunâtres sur les valves de la mitrale et les sigmoïdes aortiques. Un cobaye qui avait reçu une injection sous-cutanée de toxine diphtérique diluée de 0 gr. 05 avait une aorte athéromateuse depuis son origine jusqu'à sa bifurcation, les lésions étaient prédominantes à la partie supérieure de l'aorte thoracique et à la partie inférieure de l'aorte abdominale, les artères rénales étaient athéromateuses. Plusieurs années s'écoulent et ce n'est qu'en 1905 que Pic et Bonnamour et Feuillié injectent par la voie intraveineuse à un lapin une solution de tuberculine : l'animal qui avait reçu 29 injections de 1/2 à 1 centimètre cube en six mois ne présentait à l'autopsie aucune altération de l'aorte.

Klotz, en 1906, essaie de produire des lésions artérielles expérimentales par injection intra-veineuse de cultures

atténuées de bacille typhique, de streptocoque et de bacille diphtérique. Les lésions qu'il obtint avec le bacille typhique et le streptocoque diffèrent entièrement tant au point de vue microscopique qu'histologique de celles observées à la suite des injections d'adrénaline, ce sont des lésions d'endartérite proliférante. Par les injections répétées de toxine diphtérique chez les lapins les altérations observées étaient identiques à celles produites par l'adrénaline, elles étaient surtout marquées au niveau de la première partie de l'aorte et consistaient en un épaississement de la paroi artérielle avec calcification et dilatation anévrysmale ; l'examen microscopique montrait des lésions confinées à la tunique moyenne.

De ses expériences, Klotz conclut que la toxine diphtérique fait partie du « groupe adrénaline », c'est-à-dire des substances provoquant une dégénérescence de la tunique moyenne des artères suivie de calcification et semblable au type Mönckeberg de l'artériosclérose humaine bien différente des lésions d'endartérite proliférante produites par les infections typhique et streptococique.

Thévenot, en 1907, injectant à un lapin (n° 40) du poids de 2 kilogrammes, 1/2 centimètre cube d'une dilution au 1/50 de tuberculose humaine homogène A, constate de petites plaques d'athérome sur l'aorte.

TROISIÈME PARTIE

INTOXICATIONS

I. — Adrénaline.

C'est Josué qui le premier réalisa l'athérome aortique chez les animaux par injections intra-veineuses répétées d'adrénaline, poison surrénal que l'on peut appeler « l'agent type de l'athérome expérimental ».

Partant de cette idée théorique que l'athérome est une lésion chronique de l'endartère se développant sous l'inflence des intoxications lentes d'une part et considérant d'autre part sa fréquence chez les sujets hypertendus, Josué voulut se rendre compte s'il était possible de déterminer des lésions athéromateuses chez les animaux en leur injectant dans le sang de l'adrénaline, substance à la fois toxique et hypertensive.

Ces résultats remirent la question de l'athérome expérimental tombée dans l'oubli depuis quelque temps de nouveau à l'ordre du jour ; un grand nombre d'auteurs tant en France qu'à l'étranger ont pendant ces quatre dernières années repris et confirmé les expériences de Josué. Les uns avec l'adrénaline, des substances de composition chimique et d'action physiologique semblable (suprarénine, hémostasine, paranéphrine, rénaline), les autres en associant à l'adrénaline un certain nombre de facteurs physiologiques, pathologiques ou chimiques créant ou non un locus minoris resistantiæ de l'organisme en expérience.

Nous étudierons d'abord les résultats obtenus par les auteurs avec l'adrénaline seule introduite dans l'organisme par différentes méthodes, soit en injections intra-veineuses, soit en injections intra-trachéales, soit sous-cutanées ou intra-musculaires ; puis nous relaterons les diverses conditions dans lesquelles il faut se placer pour expérimenter avec toutes les chances de succès, enfin nous examinerons les effets obtenus avec le poison surrénal sur un organisme en état de moindre résistance.

1° *Adrénaline en injection intra-veineuse.*

Les premières expériences sont celles de Josué qui en donna le compte rendu à la Société de Biologie le 21 novembre 1903. Elles portaient sur trois lapins pesant plus de 2 kilogrammes, auxquels il injectait tous les deux jours 3 gouttes de la solution d'adrénaline au 1/1000 dans la veine marginale de l'oreille. Le premier, sacrifié au bout de cinq semaines, avait subi 8 injections à savoir : quatre fois 15 gouttes de la solution au 1/5000, une fois 4 gouttes et trois fois 3 gouttes au 1/1000 ; à l'autopsie le cœur était dilaté et l'aorte thoracique présentait une plaque calcaire de 1 centimètre de long sur 2 millimètres de large et une plus petite arrondie à l'origine de l'aorte abdominale. Le second ayant reçu 16 injections de 3 gouttes de la solution au 1/1000 en 40 jours présentait six plaques calcaires (dont quatre avaient de 1 centimètre à 1 cm. 5) occupant

l'aorte thoracique et abdominale. Le troisième qui avait reçu en trois mois 20 injections de 3 gouttes de la même solution présentait des lésions très marquées, sept ou huit plaques calcaires et au niveau de l'une d'elles une petite dilatation anévrysmatique.

A la même époque (21 novembre 1903) M. Loeper rapporte le cas d'un lapin de 2.300 grammes ayant reçu par la voie sanguine en sept semaines 8 injections à dose croissante de solution d'adrénaline au 1/1000 soit 148 gouttes. Il présentait un chapelet de cinq ou six éléments athéromateux sur la crosse et la portion thoracique de l'aorte avec des lésions cardiaques et vasculaires.

L'année suivante, en 1904, les travaux se multiplient; Josserand obtient des lésions d'athérome aortique avec hypertrophie cardiaque en injectant à des lapins tous les deux ou trois jours et pendant trois mois 5 à 6 gouttes d'adrénaline au 1/1000. M. Gouget obtient les mêmes résultats en soumettant pendant six semaines ses animaux d'abord à une injection de 3 gouttes d'adrénaline au 1/1000 tous les deux jours pendant huit jours, puis en élevant progressivement la dose à 4, 6 puis 8 gouttes.

Au mois de juin de la même année Baylac et Albarède obtiennent des lésions aortiques extrêmement nettes avec l'adrénaline « dans tous les cas d'intoxication chronique, même de courte durée ». Leurs expériences dont ils communiquent les résultats à la Société de Biologie le 21 décembre portent sur cinq lapins auxquels ils injectaient de 4 à 6 centièmes de milligram-

mes par kilogramme d'animal. Les quatre premiers injectés avec une solution d'adrénaline Clin au 1/1000 pesaient plus de 2 kilogrammes et reçurent:

Lapin 1. — 16 injections d'adrénaline en 22 jours soit 1 milligr. 28: l'aorte sur toute sa longueur présentait de nombreuses plaques athéromateuses, quelques-unes formant de petites dilatations anévrysmatiques.

Lapin 2. — En 30 jours 12 injections de 12 centièmes de milligrammes, soit 1 milligr. 42: la crosse aortique présentait quelques petites plaques jaunâtres, il existait une plaque d'athérome de 1 cm. 1/2 de longueur sur 2 millimètres de large au niveau de la traversée diaphragmatique : les artères rénales étaient le siège d'une dilatation anévrismale.

Lapin 3. — En 43 jours 21 injections de 12 centièmes de milligrammes: l'aorte présentait deux plaques calcaires dans sa portion thoracique et une au niveau des artères rénales.

Lapin 4. — En 84 jours 2 milligr. 58, en injections de 8 centièmes de milligrammes: l'autopsie permit de constater de nombreuses plaques d'athérome.

Lapin 5. — En 26 jours reçut presque quotidiennement une injection de 8 à 12 centièmes de milligrammes de « rénaline française », soit en tout 2 milligrammes: il présentait quelques plaques d'artérite disséminées sur toute la hauteur de l'aorte.

Chez tous ces animaux ils ont noté de l'hypertrophie cardiaque plus accusée chez celui traité par la rénaline.

A peu près à la même époque, en Allemagne, von Rzentkowski, Erb, publiaient le résultat de leurs expériences. Rzentkowski soumit quatre lapins à des injec-

tions bi-quotidiennes de 3 gouttes de la solution d'adrénaline de Parke Davis et Cie diluées dans 1/2 centimètre cube d'eau stérilisée : Le premier reçut en 47 jours 33 gouttes d'adrénaline, le deuxième 72 gouttes en 24 injections, le troisième 46 injections et le quatrième 3 injections. Trois (nos 1, 3, 4) présentèrent des lésions d'aortite siégeant au niveau de la crosse, de la portion thoracique et de la portion abdominale à hauteur des artères rénales.

Erb, au Congrès de Leipzig donne communication des expériences qu'il a faites avec Nissl : Trois de leurs animaux (nos 1, 2, 3), recevaient tous les deux jours une injection de 0 cc. 1 d'adrénaline au 1/1000. Sacrifiés au bout d'un temps variable après avoir reçu respectivement 10, 22 et 23 injections ils présentaient des lésions aortiques calcifiées. Un autre animal (no 4) qui pendant deux mois avait été traité journellement avec une dose d'adrénaline au 1/1000 élevée progressivement de 0 cc.2 à 1 centimètre cube montrait à l'autopsie de nombreuses dépressions à contours irréguliers, de la grosseur d'une lentille à un haricot, plus ou moins calcifiées, occupant toute la hauteur de l'aorte.

En 1905 les travaux se succèdent tant en France qu'à l'étranger où le nombre des expérimentateurs s'accroît sans cesse. Pic et Bonnamour à la Société de Biologie, le 4 février, publient le résultat de leurs premières expériences sur des lapins injectés pendant trois mois : Un seul de leurs animaux pesant plus de 2 kilogrammes après avoir reçu 35 injections de 3 gouttes d'adrénaline Clin au 1/1000 présentait une aorte di-

latée« absolument pavée de plaques athéromateuses ».

Feuillié, dans sa thèse, relate les résultats qu'il a obtenus avec l'adrénaline : deux de ses animaux reçurent en trois mois et demi 42 injections d'adrénaline au 1/1000, ils ne présentaient aucune lésion aortique. Deux autres ayant reçu quotidiennement deux à quatre injections de trois gouttes d'adrénaline au 1/1000 à une demi-heure ou trois quarts d'heure d'intervalle, soit 13 injections en 6 jours, avaient une aorte dépolie au niveau de la crosse et présentaient de petites plaques d'athérome de la grosseur d'un grain de mil au niveau de la portion abdominale. Deux autres lapins recevant l'un (n° 2) 35 injections de 3 à 4 gouttes d'adrénaline en quatre mois, l'autre (n° 3) en quatre mois et demi 55 injections élevées progressivement de 3 à 10 gouttes présentaient, le premier un grand nombre de plaques calcaires presque confluentes au niveau de l'aorte abdominale, et le deuxième plusieurs petites plaques d'athérome à 1 cm. 1/2 au-dessus des valvules sigmoïdes. A peu près à la même époque, Sorel de Toulouse, publie des résultats semblables.

Erb au Congrès d'Heidelberg, puis Fischer au Congrès de Wiesbaden font connaître le résultat de leurs expériences : Fischer injectait une solution d'adrénaline au 1/1000 dont il augmentait progressivement la dose de 0 cc. 2 à 1 et 2 centimètres cubes. Ses animaux présentaient au niveau de l'aorte des plaques calcaires et de petits anévrysmes : il notait presque toujours de l'hypertrophie et de la dilatation du cœur.

Hédinger injectait à ses animaux de l'adrénaline Parke

Davis et Cie au 1/1000 diluée avec de l'eau stérilisée et chez quelques-uns il ajoutait des injections sous-cutanées d'hémostasine au 1/1000.

Voici les résultats de cet auteur :

Ses lapins 2, 5, 6 ne présentaient à l'autopsie aucune lésion d'athérome et ils avaient reçu respectivement: le premier en cinq mois environ 72 injections de 3, 4, puis 6 gouttes, le deuxième en trois mois 30 injections semblables à la dose quotidienne et progressive de 10, 16 et 20 gouttes, puis pendant les deux mois suivants des injections endoveineuses ou sous-cutanées d'hémostasine. Le troisième avait été soumis à 13 injections de 3 à 4 gouttes d'adrénaline. Trois de ses animaux, lapins 1, 3, 4 présentaient des lésions aortiques plus ou moins accentuées.

Lapin 1 qui avait reçu 90 goutes d'adrénaline en 30 injections montrait un léger épaississement de l'aorte au niveau de la crosse et de sa portion abdominale.

Lapin 3 avait reçu en un peu plus de sept mois successivement 15 injections de 3 gouttes, 3 de 3 à 6 gouttes, 42 avec une dose croissante de 10 à 20 gouttes et pendant 34 jours des injections sous-cutanées d'hémostasine de 1 à 2 centimètres cubes. Au moment du changement de traitement l'animal avait mis bas quatre petits morts et n'ayant aucune lésion aortique : il présentait à l'autopsie deux plaques d'athérome.

Lapin 4, reçut 30 injections à dose progressive à 2, 4 puis 6 gouttes : pendant neuf jours une injection quotidienne de 1 centimètre cube. Il présentait des plaques multiples excavées sur la crosse, sur la portion

thoracique et surtout à l'origine de l'aorte abdominale.

Au mois de juillet 1905 parut dans les *Archives de Pathologie expérimentale et de Pharmacologie* de Leipzig le résultat des expériences que Külbs avait entreprises sur le déterminisme de l'athérome expérimental par l'adrénaline Parke Davis et Cie au 1/1000 et la suprarénine Hœchster au 1/1000 en injections intra-veineuses.

Ses recherches portent sur douze lapins dont les six premiers moururent après la première injection de 0 cc. 1 à 0 cc. 5. Sur les six autres, un (n° 7) ne présentait aucune lésion aortique après avoir reçu 1 cc. 25 en 5 injections. Le lapin 8 qui avait reçu 3 cc. 5 en 10 injections avait sur la crosse de petites opacités ovalaires légèrement excavées de 1 à 2 centimètres de long. Le lapin 9 qui en 7 injections avait eu une dose de 3 cc. 4 montrait à l'autopsie une aorte couverte de plaques calcifiées de forme rectangulaire et excavées : Ses deux animaux 10 et 11 qui avaient été soumis chacun à 16 injections et avaient reçu l'un 4 cc. 1 et l'autre 5 centimètres cubes présentaient quelques plaques calcaires disséminées sur l'aorte et de petites dépressions anévrysmatiques. Le lapin 12 qui avait reçu 12 cc. 8 en 31 injections avait plusieurs plaques sur l'aorte descendante et une sur la crosse. Ces animaux avaient survécu à leurs injections de 16 à 62 jours.

Avec la suprarénine de Hœchster au 1/1000 en injections intra-veineuses, quatre lapins (nos 13, 14, 15, 16) ayant reçu respectivement 3 cc. 4 en 16 injections, 5 cc. en 18, 7 cc. 8 en 22, 10 cc. 9 en 59 injections et ayant eu une survie variant entre 16 et 177 jours présentaient

tous une calcification plus ou moins étendue de l'aorte avec des dépressions anévrysmatiques.

Max Lissauer a également produit de l'athérome chez le lapin en injectant de l'adrénaline au 1/000 à la dose croissante de 0 cc. 1 à 1 centimètre cube : il en fit une étude histologique très soignée.

Au mois d'août 1905 Scheidemandel publie dans les *Archives de Virchow* un long mémoire sur l'athérome expérimental, important au point de vue anatomo-pathologique. Ses expériences portent sur des lapins pesant en moyenne de 2 livres 1/2 à 4 livres 1/2 : il employait pour ses injections d'abord de l'adrénaline Takamine au 1/1000, puis, de l'épirénan Beyck au 1/1000 et de la paranéphrine au 1/1500, substances qui ne présentent comme effet clinique et anatomo-pathologique aucune différence appréciable. Les injections furent faites à la dose de 3 gouttes portée progressivement 8 jours après à 6 gouttes puis 10 gouttes, dans 0 cc. 05 de solution physiologique de Kock. Sur 25 animaux 5 moururent à la première injection et 4 succombèrent peu après de broncho-pneumonie : quant aux animaux survivants ils furent sacrifiés entre 2 et 110 jours. La plupart présentaient des foyers de calcification aortique avec dépression anévrysmatique, de la dilatation du ventricule droit et de l'hypertrophie du ventricule gauche.

A peu près à la même époque Orlowsky fait connaître le résultat des expériences qu'il a entreprises avec l'adrénaline et diverses subtances hypertensives : il en fait une étude histologique très complète. Cet auteur se servait de la solution d'adrénaline au 1/100 Parke Davis et C^ie^

dont il injectait par la voie endo-veineuse tous les jours ou tous les deux jours à des lapins pesant de 1.250 grammes à 2.000 grammes une dose portée progressivement de 0 cc. 15 à 0 cc. 3. Sur 12 lapins 3 moururent après la première injection, l'un supporta en 3 mois 1/2 44 injections, un autre 23 injections en 2 mois 1/2 et un troisième 15 en 1 mois 1/2.

Stürli avec la méthylamino-acétobrenzcatéchine, substance ayant la même composition chimique que l'adrénaline et jouissant de la même action physiologique observe des lésions d'athérome.

Braun, par l'usage prolongé de l'adrénaline, a pu obtenir aussi des lésions artérielles ; un lapin qui avait reçu 5 injections de 3 gouttes d'adrénaline présentait des plaques ostéoïdes dans la tunique moyenne de l'aorte.

Pearce et Stauton soumettant leurs animaux à des injections de 2 à 3 gouttes d'adrénaline au 1/1000 répétées trois ou quatre fois par jour n'ont constaté au bout de 10 à 12 jours que des lésions microscopiques : ce n'est qu'au bout de quatre à cinq semaines, alors qu'ils pouvaint injecter sans inconvénient de 20 à 25 gouttes par jour, qu'ils ont pu observer des lésions macroscopiques d'athérome aortique.

Signalons aussi les expériences de Ziegler et en Italie celles de Baduel qui reproduit les altérations artérielles non seulement par injections intra-veineuses d'adrénaline mais encore par injections sous-cutanées ou par celles d'extrait frais de capsules surrénales. A peu près à la même époque parurent les travaux de Marini, Luigi Peserico, E. d'Amato et V. Fagella.

L'année suivante, en 1906, le nombre des auteurs qui étudient la question n'est pas moins considérable : en Italie, Papadia puis Boveri publient le résultat de leurs expériences avec l'adrénaline Takamine. Boveri obtient des lésions athéromateuses très nettes : de ses animaux, deux d'un poids de plus de 2 kilogrammes reçurent l'un 15 injections d'adrénaline de 1/10 de milligramme, l'autre en 49 jours 22 injections de 1/10 de milligramme et présentèrent plusieurs plaques calcaires disséminées sur toute la longueur de l'aorte. D'autres lapins, suivis pendant 125 et 38 jours et ayant reçu respectivement 57 injections dont la dose fut portée successivement de 1/10 à 2/10 de milligrammes et 18 injections de 1/4 à 3/4 de dixième de milligramme, présentaient les mêmes altérations aortiques que les précédents. Deux animaux, l'un mort au bout de trois jours d'expérience après avoir reçu 2 milligrammes d'adrénaline et l'autre en 22 jours 12 injections à dose croissante de 1/4 à 1/10 de milligramme, ne présentaient aucune lésion.

Commessatti, Tarantini, Torri, en Italie ; Ortowski, Orgielbrand et Volovnik en Russie obtiennent des résultats semblables. Oscar Klotz, de Montréal, injectant dans les veines de plusieurs lapins du chlorhydrate d'adrénaline à des doses variant de 0 cc. 03 à 0 cc. 20 de la solution au 1/1000 environ tous les trois ou quatre jours obtient des lésions d'athérome dont l'étendue varie avec la durée de l'intoxication, la quantité de poison injecté et le degré de résistance de l'animal. Ces lésions s'établissent au bout de deux ou trois semaines et occupent toute la longueur de l'aorte.

Au mois de février 1906, Pearce et Stanton publient le résultat de leurs expériences sur des lapins qu'ils avaient soumis à des injections d'une solution d'adrénaline au 1/1000 qui contenait 0,50 0/0 de chlorétone et une quantité d'acide chlorhydrique suffisante pour rendre la solution à peine acide. Leurs animaux recevaient tous les deux jours 3 gouttes, dose qui chez quelques-uns d'entre eux fut élevée progressivement jusqu'à 20 ou 25 gouttes : sur vingt animaux neuf succombèrent pendant les quinze premiers jours, deux seulement présentèrent des lésions d'athérome aortique. Sur un autre groupe de lapins ayant reçu de 8 à 28 injections en 16 à 55 jours deux moururent au vingt-cinquième et quarante-sixième jour de l'expérience : l'autopsie des survivants chloroformisés trois semaines après la cessation des injections montra chez six d'entre eux de grosses lésions bien marquées, les cinq autres avaient une aorte normale aussi bien à l'examen macroscopique que microscopique. Ces auteurs n'ont obtenu aucun résultat en expérimentant sur le chien ; un puppy de 2 kilogrammes environ qui en un mois avait reçu 130 gouttes d'adrénaline par dose s'élevant graduellement de 4 à 20 gouttes ne présentait aucune altération aortique.

Gébrowsky traitant deux lapins par des injections intra-veineuses d'adrénaline au 1/1000 obtient des lésions très marquées chez l'un d'eux.

Lapin 1 qui en 83 jours avait reçu 28 injections de 0 cc. 05 à 0 cc. 4 (soit 5 cc.) présentait des lésions très intenses de la portion initiale de l'aorte.

Lapin 2, qui en 14 jours avait eu 5 injections de 0 cc. 2 à 0 cc. 3 (soit 1 cc. 1) avait une aorte normale.

Signalons pour terminer cette longue énumération les travaux de Kreuzfuchs et ceux de Biland. Ce dernier auteur injectant à dix lapins par la voie endoveineuse de la suprarénine hydrochlorique de Hœchst au 1/1000 obtint des lésions d'athérome aortique mais il dut employer des doses plus fortes qu'avec l'adrénaline.

Quatre de ses animaux (1, 4, 7, 8) ayant reçu chacun 30 injections de 3 à 50 centièmes de milligramme, 60 injections de 0 milligr. 2 à 0 milligr. 7, 4 injections de 0 milligr. 1 à 0 milligr. 5, 58 injections de 0 milligr. 05 à 0 milligr. 5 et ayant présenté une survie de deux à huit semaines n'avaient aucune altération vasculaire. Les autres lapins (2, 3, 5, 6, 9, 10,) montraient quelques petites plaques calcaires disséminées sur toute la hauteur de l'aorte avec des dépressions anévrysmales plus ou moins accentuées; ils avaient reçu des doses variant entre 34 et 60 injections de 0 milligr. 02 à 0 milligr. 05 et 0 milligr. 5. Ils avaient eu une survie de six à neuf semaines.

Au début de cette année, au mois de janvier 1907, Kaiserling a également essayé de reproduire l'athérome chez le lapin avec la suprarénine hydrochlorique de Hœchst au 1/1000 et obtient des résultats tout à fait négatifs. Il commence par injecter une goutte de la solution, augmentant rapidement la dose pour arriver à celle de 2 centimètres cubes à 2 cc. 6. Deux de ses animaux moururent après la première injection ; chez deux autres qui avaient reçu l'un (3) en 44 jours 14 cen-

timètres cubes en 38 injections présentaient deux déchirures de l'aorte, l'autre (7) qui avait eu en 94 jours 19 cc. 3 en 66 injections l'aorte était dilatée et ses parois très amincies.

Plus récemment, au mois de juillet, ont paru à Lyon les deux thèses importantes de Ball et de Thévenot.

Ball donne les résultats qu'il a obtenus en injectant de l'adrénaline par voie endoveineuse non seulement à des lapins mais à deux chevaux et à deux chiens. Cet auteur emploie pour ses expériences différentes solutions d'adrénaline au 1/1000.

1° Il soumet quatre lapins à des injections intra-veineuses quotidiennes d'adrénaline Poulenc au 1/1000 à la dose de 4 gouttes pendant une durée de 12 à 28 jours. Il trouve à l'autopsie de tous ses animaux de petites plaques athéromateuses sur toute la longueur de l'aorte.

Deux chevaux, l'un de 20 ans l'autre de 25, traités par des injections intra-veineuses quotidiennes de 1 à 4 centimètres cubes de la même solution présentèrent: le premier, après avoir reçu 148 centimètres cubes en 64 injections, des lésions que l'auteur considère comme antérieures aux injections d'adrénaline. Le deuxième qui avait reçu 214 centimètres cubes en 70 jours montrait une aorte normale.

Aux chiens il injecta quotidiennement 1/2 à 2 centimètres cubes de la même solution à dose progressivement croissante : le premier reçut 53 centimètres cubes en 55 injections, il ne présenta aucune lésion aortique ; le second qui reçut en plus pendant les quinze der-

niers jours deux injections quotidiennes de 2 centimètres cubes soit en tout 56 injections et 99 centimètres cubes d'adrénaline ne montra aucune altération aortique.

2° Deux lapins ayant reçu par la voie sanguine 3 et 4 gouttes d'adrénaline Takamine au 1/1000 pendant 25 jours présentèrent des plaques athéromateuses très nettes, l'une d'elles mesurant 7 millimètres de long sur 4 de large.

3° Deux lapins traités par des injections intra-veineuses quotidiennes d'adrénaline Aguettant à la dose progressivement croissante de 2 à 8 gouttes pendant 25 et 19 jours montrèrent des plaques aortiques calcifiées.

Thévenot trouva des lésions d'athérome plus ou moins marquées surtout prédominantes au niveau de l'aorte thoracique chez quatre lapins qui avaient reçu en 30 jours 24 injections de 2 à 3 gouttes d'adrénaline Clin au 1/1000, c'est-à-dire 3 milligrammes.

Enfin Miller soumet deux lapins à des injections intraveineuses de 3 gouttes de chlorhydrate d'adrénaline, chauffé préalablement à 70° afin d'en détruire les propriétés toxiques : sacrifiant ses animaux après 25 injections, l'un présentait des lésions légères, l'autre très accentuées.

2° *Adrénaline en injection intra-trachéale.*

Külbs a essayé le premier d'injecter de l'adrénaline dans la trachée du lapin et par cette méthode il a facilement déterminé des lésions caractéristiques de l'aorte,

ce qui d'après Josué « concorde bien avec la forte toxicité de l'adrénaline introduite par cette voie », toxicité qui est presque aussi grande que par la voie sanguine. Külbs introduit son aiguille à travers la paroi de la trachée à 1 centimètre au-dessous du larynx, sa mobilité lui montre qu'il a bien pénétré dans les voies aériennes. Un lapin (n° 18) auquel il avait injecté quotidiennement pendant deux jours 1/4 de milligramme meurt deux heures après la deuxième injection ; un autre (n° 19) qui recevait chaque jour 1/20 de milligramme succombe douze à quinze heures après la septième injection. Ni l'un ni l'autre ne présentaient de lésions aortiques. Trois autres animaux (n^{os} 19, 20, 21), auxquels il avait introduit respectivement par la même voie 3 milligr. 4 en 11 injections, 4 milligr. 6 en 16 injections et 14 centimètres cubes en 30 injections et qui avaient survécu 22, 30 et 78 jours présentaient des lésions plus ou moins accentuées et de petits anévrysmes.

Pour Kaiserling l'injection intra-trachéale ne peut être faite avec certitude dans la trachée que si celle-ci a été au préalable dénudée chirurgicalement : cette voie peut être employée lorsque les veines de l'oreille sont thrombosées. Josué a essayé d'instiller de l'adrénaline dans les narines d'un certain nombre de lapins : l'un en 50 jours reçut 6 milligr. 25 d'adrénaline en 18 instillations, un autre en 60 jours 10 milligr. 45. Ils ne présentèrent aucune lésion vasculaire et aucun symptôme d'intoxication.

3° *Adrénaline en injection sous-cutanée.*

Cette méthode n'a donné aucun résultat entre les mains de Josué et de Fischer pas plus qu'à Külbs qui avait pratiqué à un lapin (n° 22) 10 injections de trois milligrammes d'adrénaline au 1/1000, alors que Baduel, E. D'Amato et V. Fagella réussissent à produire par cette voie des lésions aortiques. Plus récemment, Hédinger, en 1906, au Congrès de Dermatologie de Berne communique les résultats qu'il a obtenus en injectant de l'hémostasine, substance peut-être plus active que l'adrénaline, à la dose quotidienne de 1 à 2 centimètres cubes sous la peau de plusieurs lapins (n°s 8, 9, 10, 11, 12) pendant une durée de 10 à 35 jours. Tous ces animaux présentaient de nombreuses plaques d'athérome dont quelques-unes anévrysmatiques. Millér, faisant tous les jours à deux lapins une injection hypodermique quotidienne de 1 centimètre cube de solution d'adrénaline, pendant sept semaines, n'observe aucune lésion vasculaire.

4° *Adrénaline en injection intra-musculaire.*

Külbs a tenté de réaliser sans succès des lésions d'aortites par cette voie : ses expériences portaient sur deux lapins dont l'un d'eux reçut 21 centimètres cubes d'adrénaline.

5° *Adrénaline en injection intra-péritonéale.*

Fischer en 1905 au Congrès de Wiesbaden rapporte les résultats négatifs qu'il a obtenus par cette méthode.

6° *Pyrocatéchine.*

Lœb et Githeus, en octobre 1906, ont publié le résultat des expériences qu'ils avaient entreprises pour produire de l'athérome expérimental avec de la pyrocatéchine, substance entrant dans la composition chimique de l'adrénaline et ayant même action physiologique. Ils soumettaient des lapins à des injections intra-veineuses de 2 centimètres cubes de solution de pyrocatéchine au 1/100 en solution saline. Trois de leurs animaux reçurent chacun 22 injections ; un de ceux-ci et un autre qui était mort après avoir eu 16 injections en 31 jours présentaient au niveau de l'aorte de petites lésions de la grosseur d'une tête d'épingle. Ces auteurs estiment que l'action de la pyrocatéchine sur les parois artérielles est loin d'être comparable à celle de l'adrénaline. M. Gouget injectant intraveineusement des doses de pyrocatéchine augmentées progressivement de 2 centimètres cubes jusqu'à 5 et 10 centimètres cubes obtient des lésions très nettes disséminées sur toute la hauteur de l'aorte.

7° *Extrait de capsules surrénales.*

Jores, de Bonn, en 1903 avait fait avaler à des animaux des tablettes d'extrait de glandes surrénales : cet auteur ne dit pas s'il obtint une augmentation de la pression artérielle mais il ne trouva à l'autopsie aucune lésion athéromateuse. En 1905, Pic et Bonnamour produisent des lésions aortiques par injections intra-veineuses d'extrait aqueux de capsules surrénales ; une lapine en lactation reçut 8 injections de 1/2 centimètre cube de cet extrait à intervalle de deux jours, elle présentait à l'autopsie quatre ou cinq petites plaques athéromateuses au niveau de l'aorte abdominale.

8° *Conditions d'expérience. Accidents consécutifs aux injections.*

Nous venons de voir les résultats obtenus par les nombreux auteurs qui ont essayé de reproduire l'athérome expérimental au moyen de l'adrénaline, de la pyrocatéchine ou de l'extrait aqueux de capsules surrénales ; le poison surrénal injecté à petites doses répétées détermine des lésions vasculaires d'intensité variable, il agit plus rapidement et avec plus d'énergie en injections intra-veineuses et intra-trachéales qu'en injections hypodermiques qui ont donné des résultats négatifs à la plupart de ceux qui les ont employées.

Étudions maintenant quelles sont les conditions nécessaires pour réaliser l'athérome expérimental avec toutes les chances de succès.

L'animal employé est le lapin, quelques rares expériences ont été tentées sur le chien et le cheval (Ball, Pearce et Stauton) mais tous les lapins ne réagissent pas d'une façon égale à l'action de l'adrénaline ; si les uns montrent une sensibilité exagérée, certains, au contraire, paraissent réfractaires au poison. Pour Külbs cette variabilité de réaction est due à une question de race et les lapins français seraient beaucoup plus sensibles que les lapins allemands. Certains incriminent l'âge et le poids ; Josué conseillait en effet de n'expérimenter que sur des lapins pesant plus de 2 kilogrammes et Pic et Bonnamour, Feuillié attribuent les résultats négatifs de leurs premières expériences à ce fait qu'ils se sont servi d'animaux ne pesant que 1.200 à 1.300 grammes. Telle est aussi l'opinion de Boveri et de presque tous les auteurs : par contre Orlowsky expérimentant sur des lapins de 1.250 à 2.000 grammes a obtenu quand même des résultats positifs. Kalamkarov ayant injecté de l'adrénaline à deux groupes de lapins, le premier, composé d'animaux pesant de 500 à 600 grammes, à peine âgés de deux mois, ayant reçu des injections d'adrénaline à la dose de 1 goutte 1/2, le second, d'animaux plus vieux âgés de deux à quatre ans, d'un poids de 2.500 à 3.000 grammes et ayant reçu une dose double c'est-à-dire 3 gouttes, ne trouva dans le premier groupe que deux lapins sur six présentant de légères lésions athéromateuses tandis que dans le

deuxième sept sur dix avaient des lésions très accentuées. Mais tout cela n'a rien d'absolu et le même auteur cite le cas d'un lapin de 1.100 grammes qui avait de grosses altérations vasculaires après 5 injections d'iodure de sodium.

D'autres auteurs ont fait jouer un rôle à l'alimentation qui paraît être une cause prédisposante d'une réelle valeur ainsi que l'ont montré récemment les expériences de von Korányi, de MM. Loeper et Boveri sur lesquelles nous aurons à revenir tout à l'heure. Enfin, il est un dernier facteur qui a une grosse importance, c'est le sexe, les lésions se développent en effet avec plus d'intensité chez les mâles que chez les femelles.

Mais en dehors de toutes ces questions de race, d'âge, de sexe et d'alimentation qui, si elles peuvent prédisposer l'animal à l'action du poison surrénal ne sont pas suffisantes pour expliquer la variabilité des lésions, il faut invoquer une autre cause, celle de la résistance individuelle différente pour chaque sujet en expérience.

Les altérations athéromateuses consécutives aux injections intra-veineuses ne sont pas appréciables, d'après Josué, après 5 ou 6 injections : il observe des lésions très nettes chez un lapin qui avait reçu 8 injections en cinq semaines, c'est-à-dire 1 milligr. 28. Pour Pearce et Stauton, elles apparaissent vers le neuvième jour après la cinquième injection et sont bien apparentes au quinzième jour après la huitième, surtout quand on ne sacrifie l'animal qu'une ou deux semaines après la dernière injection. Erb junior examinant l'aorte d'un lapin qui avait reçu par la voie veineuse 1 milligramme

d'adrénaline par dose de 0 milligr. 1 en 20 jours, trouve une petite plaque calcaire de la grosseur d'une tête d'épingle ; Külbs, ayant en 10 jours injecté 2 milligr. 5 à la dose quotidienne de 0 milligr. 25 à un lapin, trouve des lésions de la crosse. Un autre qui avait reçu 3 milligr. 5 par dose de 0 milligr. 5 présentait de grosses plaques calcifiées. Orlowsky estime qu'on a de grandes probabilités de trouver des lésions aortiques au bout de 10 à 12 injections.

Par la voie trachéale, Külbs a vu de légères altérations après l'injection de 3 milligr. 4 en 22 jours et des lésions très marquées après l'injection de 4 milligr. 6 en 32 jours.

Il semble donc qu'en règle générale les lésions aortiques apparaissent après une dizaine d'injections intraveineuses de 0 milligr. 25 chacune mais cela n'a rien d'absolu. Certains animaux, en effet, paraissent absolument réfractaires à l'action prolongée du poison surrénal, tel le lapin 5 d'Hedinger : M. Gouget, soumettant deux lapins pendant six semaines à l'action de l'adrénaline ne trouve de lésions que chez l'un d'eux et pourtant ils avaient été traités de façon identique.

Chez d'autres, au contraire, les altérations vasculaires apparaissent avec une rapidité surprenante : von Rzentkowski trouve de petites plaques calcaires chez un lapin (n° 3) après 3 injections de 3 gouttes. Erb cite le cas d'un de ses lapins qui, mort 14 jours après avoir reçu une seule injection présentait de grosses lésions. Ortowski trouve une petite plaque sur l'aorte d'un lapin qui avait succombé à la deuxième injection, Kalamkarow chez un après 4 injections. Thévenot chez deux de

ses animaux (nos 24 et 25) qui n'avaienten 9 et 11 injections que 16 et 49 gouttes trouve des lésions manifestes d'aortite.

Ces faits ont permis à certains auteurs d'admettre l'hypothèse de la préexistence des lésions dont les injections favoriseraient le développement et à d'autres la possibilité d'infirmer la réalisation expérimentale de l'athérome. MM. Gouget, von Rzentkowski, Kaiserling, ont noté des cas d'athérome spontané : sur 30 lapins neutres, Kalamkarow l'a trouvé trois fois, Thévenot examinant 18 lapins trouve deux petites plaques d'athérome sur l'aorte de l'un d'eux. Ball, enfin, rapporte dans sa thèse sept observations d'athérome spontané chez la vache et chez le cheval : tout récemment Giovanni Quadri l'a rencontré deux fois sur 25 lapins neutres.

Comme conclusion à cette étude nous voyons qu'il faut employer pour les expériences des lapins mâles d'un poids minimum de 2 kilogrammes, soumis à la même température, à la même alimentation, en un mot aux mêmes conditions de vie. Quelle méthode emploierons-nous pour les intoxiquer, c'est ce que nous allons étudier. Comme nous l'avons déjà vu, plusieurs procédés se présentent à l'expérimentateur : la méthode la plus fidèle est l'injection intra-veineuse parce que l'adrénaline agit plus rapidement et plus énergiquement par la voie sanguine, aussi a-t-elle été employée à peu d'exceptions près par presque tous les auteurs.

L'injection se fait dans une des veines marginales de l'oreille, le lapin étant immobilisé sur une planche spé-

ciale car elle est parfois douloureuse : Scheidemandel, Thévenot recommandent de comprimer la veine après l'injection en pressant l'oreille entre les doigts afin d'empêcher le liquide de sortir par la plaie et au besoin de le refouler vers le cœur. Faite aseptiquement on ne note jamais de phénomènes inflammatoires mais quelquefois des thromboses veineuses.

La dose à injecter est de 3 gouttes de la solution d'adrénaline au 1/1000 tous les deux jours environ ; une quantité supérieure est toxique, elle serait pour Lesage de 0 milligr. 1 à 0 milligr. 2 par kilogramme de lapin, pour Josué de 1/4 à 1 milligramme.

La voie trachéale est dangereuse à employer, aussi s'expose-t-on très souvent à des insuccès tandis que pour avoir des accidents chez le lapin par la voie hypodermique il faut injecter 5 centimètres cubes de la solution au 1/1000 chez un animal de 2 kilogrammes.

Quel que soit le procédé qu'on emploiera, il est dans certains cas suivi d'accidents. Josserand qui a bien étudié l'adrénaline et d'autres auteurs : Josué, M. Gouget, Scheidemandel, Orlowsky, Fischer, Klotz, Thévenot ont signalé l'apparition de ces phénomènes qui se produisent immédiatement après l'injection d'une dose non toxique d'adrénaline. Ces accidents consistent en une agitation, une inquiétude subites, en même temps l'animal pousse quelques cris et bondit plusieurs fois : puis il présente quelques mouvements convulsifs des membres, se met en opistothonos ; sa respiration devient rapide et difficile et il meurt 4 ou 5 minutes après l'injection. Quelques animaux se rétablissent, la plupart

pour mourir au bout de quelques heures. Ces accidents peuvent survenir aussi bien à la première injection qu'après celle d'une dose jusque-là bien tolérée, par contre un animal peut supporter une dose qui avait jusque-là déterminé des accidents graves.

Külbs perdit ainsi 10 de ses animaux, la plupart entre la septième et la dixième injection, Scheidemandel 5 à la première, Pearce et Stauton 9 des leurs dans les 15 premiers jours au bout d'une à huit injections et Orlowsky 3 des siens à la deuxième injection. Pour Josué, Klotz et la majorité des auteurs, l'animal meurt par œdème aigu du poumon, l'adrénaline déterminant une élévation brusque de la pression artérielle et une paralysie du centre respiratoire. Scheidemandel qui s'était d'abord rangé à cette manière de voir, pense que les accidents sont sous la dépendance d'une embolie gazeuse.

Les animaux soumis à l'action de l'adrénaline présentent-ils des phénomènes d'accoutumance? Baylac et Albarède ne l'ont pas remarqué, mais par contre ce fait a été signalé par Josué. M. Gouget, au moment de sacrifier quelques-uns de ses animaux, a pu leur injecter sans accident une dose de 3 centimètres cubes. Orlowsky cite le cas de deux de ses lapins qui supportèrent des doses beaucoup plus fortes : le premier qui pesait 1.390 grammes reçut des injections intra-veineuses d'adrénaline dont la dose de 0 cc. 25 fut augmentée progressivement si bien qu'au bout de cinq mois elle était de 1 cc. 18, à la suite de cette énorme dose l'animal tombait dans un état de prostration complète pen-

dant une demi-heure à 3/4 d'heure : deux jours après il reçut deux nouvelles injections de 1 centimètre cube et une heure après lorsque la prostration fut disparue une nouvelle injection de 1 centimètre cube, puis il fut sacrifié. Le deuxième, d'un poids de 1.870 grammes, fut traité par des injections de 0 cc. 25 d'adrénaline, la vingt et unième injection fut de 0 cc. 8, la vingt-deuxième de 2 cc. 6, la vingt-troisième de 3 centimétres cubes, il présenta les mêmes accidents que le premier et fut sacrifié.

Thévenot a pu de même au moment de tuer ses animaux leur injecter sans accidents des doses de 1/2 à 1 centimètre cube.

L'intoxication par l'adrénaline ne paraît pas exercer une action fâcheuse sur la nutrition des animaux en expérience : Josserand, puis Baylac et Albarède notent que loin de maigrir ils ont augmenté de poids; les lapins de ces derniers auteurs présentaient une augmentation de 20 à 390 grammes. C'est aussi l'opinion d'Orlowsky et de Thévenot, Fischer, au contraire, a remarqué des troubles de la nutrition qui se manifestent par de la glycosurie et la cachexie, cet auteur accorde à ces phénomènes une grosse importance sur la production des lésions athéromateuses.

9° *Action de divers facteurs associés à l'adrénaline.*

Certains auteurs ont étudié l'action de l'adrénaline sur des animaux présentant divers états physiologiques

ou pathologiques afin de déterminer si ceux-ci favorisaient ou empêchaient la production des lésions athéromateuses.

A. — Adrénaline et castration

Un certain nombre d'auteurs, Lortat-Jacob et Sabaréanu en 1905, Thévenot, Lortat-Jacob et Laubry en 1907 ont étudié le rôle de la castration dans la production de l'athérome chez les animaux mâles et femelles.

Lortat-Jacob et Sabaréanu expérimentaient sur deux lots de lapins : le premier était composé de six animaux mâles châtrés, le second de sept animaux témoins ; ils leur injectaient tous les deux jours 2 gouttes d'adrénaline Clin au 1/1000. Des animaux châtrés, cinq pesant de 2.300 à 2.900 grammes et ayant reçu 14, 8, 10 gouttes d'adrénaline, présentaient des lésions athéromateuses très intenses : un autre ayant reçu 10 gouttes n'avait que des altérations légères.

Quant aux témoins, deux présentaient un athérome très léger, un seul des lésions très intenses, les autres rien.

Ces auteurs estiment que la secrétion testiculaire exerce une action empêchante sur l'intoxication par l'adrénaline et que sa suppression permet la production plus rapide et plus intense de l'athérome expérimental.

Thévenot reprenant ces expériences injectait à trois mâles châtrés 60 gouttes d'adrénaline Clin au 1/1000 en 24 fois et en l'espace d'un mois : il ne trouve de

lésions que chez un de ses animaux (n° 3) qui présentait des plaques calcifiées sur toute la longueur de l'aorte. Expérimentant dans les mêmes conditions sur trois femelles châtrées, il trouve chez toutes des lésions très légères d'athérome.

Cet auteur essaye de neutraliser *in vitro* l'action de l'adrénaline par de l'extrait de testicules et d'ovaires de lapin. Pour cela il fait un mélange composé de 1/3 d'adrénaline et de 2/3 d'extrait de testicules ou d'ovaires qu'il laisse en présence pendant au moins 24 heures et dont il injecte de 5 à 6 gouttes tous les deux jours pendant un mois environ. Deux mâles (n°s 11, 12) ayant reçu le mélange d'adrénaline et de spermine présentaient les lésions très légères, et de trois femelles auxquelles il avait injecté celui d'adrénaline et d'ovarine, deux (n°s 7, 8) présentaient des lésions considérables, la troisième (n° 9) avait une aorte normale.

Plus récemment encore Lortat-Jacob et Laubry ont communiqué les résultats de leurs recherches sur la production de l'athérome expérimental chez des lapines ovariotomisées. Ils ont injecté à leurs animaux une dose de 3 gouttes d'adrénaline Clin au 1/1000 tous les deux jours et ils ont pu remarquer que leurs lapines châtrées présentaient des lésions d'athérome beaucoup plus marquées avec des doses moindres et plus rapidement que les animaux témoins d'âge et de poids égal.

Ces expériences confirment les résultats de Lortat-Jacob et Sabaréanu et pour ces auteurs la castration est une condition très favorable dans les deux sexes à la

production de l'athérome expérimental. Thévenot ayant obtenu des résultats très variables n'est pas aussi affirmatif ; il a constaté de plus que l'adrénaline n'est pas neutralisée *in vitro* par les extraits de glandes génitales.

B. — Adrénaline et thyroïdectomie

Lortat-Jacob et Sabaréanu, en 1904, ont communiqué à la Société de biologie le résultat des expériences qu'ils avaient entreprises pour produire des lésions athéromateuses sur des lapins thyroïdectomisés, expériences qui ont été reprises en 1905 par Géo Loeb et Thomas Githeus.

Les expériences de Lortat-Jacob et Sabaréanu ont porté sur quatre lapins ; le premier fut injecté 17 jours après la thyroïdectomie et reçut en deux mois à la dose de 2 à 3 gouttes un total de 90 gouttes d'adrénaline Clin au 1/1000, le second trois jours après avoir été thyroïdectomisé, reçut dans 33 jours 45 gouttes à la même dose. Les deux autres furent traités de la même façon, aucun d'eux ne présentait de lésions d'athérome alors qu'un témoin montrait des plaques calcaires aortiques et de la dilatation cardiaque. Se basant sur les résultats de leurs expériences ces auteurs admettent que la suppression de la sécrétion thyroïdienne joue un rôle éminemment défavorable dans la production de l'athérome par l'adrénaline.

Géo Loeb et Githeus ont pratiqué la thyroïdectomie sur quatre lapins et leur ont injecté de l'adrénaline :

leurs expériences vont à l'encontre de celles des auteurs précités. Un seul de leurs animaux ne présentait pas de lésions macroscopiques, deux en montraient de légères, quant au troisième il avait son aorte thoracique convertie en un tube rigide à parois calcifiées lui donnant, suivant la comparaison des auteurs, un aspect semblable à celui de la trachée. Leurs expériences ne confirment donc pas celles de Lortat-Jacob et de Sabaréanu : la thyroïdectomie pour eux n'aurait aucun rôle dans la production de l'athérome expérimental.

Nous signalerons ici les recherches de von Eiselberg qui a pu observer des plaques calcifiées sur l'aorte de chèvres et de moutons thyroïdectomisés.

C. — Adrénaline et grossesse

Au cours de leurs expériences un certain nombre d'auteurs ont eu l'occasion d'injecter des lapines grosses, ils ont obtenu des résultats contradictoires; un des animaux d'Hédinger (n° 3) qui avait reçu une soixantaine d'injections d'adrénaline dont la dose fut élevée progressivement de 3 à 10, puis 20 gouttes, mit bas quatre petits morts qui ne présentaient aucune lésion aortique; à l'autopsie de la mère qui fut faite près de deux mois après on ne constatait que quelques petites plaques aortiques. Loeb et Fleischer, en 1907, ont pu constater que sur des lapines injectées avec de l'adrénaline dès le début de la grossesse, celle-ci suivait son cours normal, que l'accouchement s'effectuait dans

de bonnes conditions. L'aorte des nouveau-nés n'avait aucune altération, celle de la mère présentait des lésions moins accentuées que chez les autres animaux, Thévenot, sur une de ses lapines (n° 14) qui avait reçu en injections un total de 60 gouttes d'adrénaline, trouva des lésions très intenses plus marquées que chez les animaux de la même série. D'après cet auteur, ainsi que pour Loeb et Fleischer, la grossesse ne favorise pas la production de l'athérome.

M. Gouget, qui a observé des résultats opposés aux leurs, pense au contraire que la grossesse favorise le développement des altérations athéromateuses, ce qui est en rapport avec ce qui se passe chez la femme (Ascoli). Pic et Bonnamour, Feuillié ayant expérimenté sur une lapine en lactation ont constaté que des lésions artérielles étaient apparues très rapidement puisqu'elle n'avait reçu que huit injections de 1/2 centimètre cube d'extrait aqueux de capsules surrénales en 16 jours. Fait qui concorde avec les recherches de Vitry qui a montré que la lactation diminue la résistance de l'organisme vis-à-vis de certaines intoxications et infections, et avec celles de Lortat-Jacob et Laubry sur des femelles castrées.

MM. Loeper et Boveri, au contraire, ont pu constater que la grossesse n'a aucune influence nocive sur le développement des lésions aortiques ; ils l'expliquent par ce fait que la chaux ingérée est employée au développement des petits.

D. — Adrénaline et alimentation

L'alimentation des animaux en expérience paraît jouer une certaine influence dans le développement des altérations aortiques. Korányi ayant nourri des lapins les uns avec de l'avoine et d'autres avec des navets remarqua que, bien qu'ayant maigris étonnamment, ces derniers supportèrent plus longtemps l'action de l'adrénaline que les premiers.

Plus récemment, MM. Loeper et Boveri ont démontré que ce sont les animaux dont l'alimentation est la plus riche en sels calcaires qui calcifient le plus facilement leurs vaisseaux, par exemple la vache, le cheval, le lapin; phénomène qu'on ne peut obtenir que d'une façon exceptionnelle chez le chat et chez le chien, chez lequel Thoma l'a constaté une fois et encore cet animal était-il âgé de 17 ans.

Chez ces animaux dont le coefficient calcique est le plus élevé, la moindre irritation, de quelque nature qu'elle soit, précipitera les sels calciques si abondants dans leur tissu artériel et la dégénérescence calcaire sera réalisée. Ces auteurs ont surcalcifié des lapins de 2.700 à 3.000 grammes qui recevaient de 3 à 10 injections de 3 gouttes d'adrénaline en leur donnant chaque jour une dose de 4 à 6 grammes de phosphate et de carbonate de chaux ou de chlorure de calcium: tous ces animaux présentèrent au bout de peu de temps, douze jours chez un, des lésions athéromateuses très étendues, tandis que les témoins qui avaient reçu la

même quantité d'adrénaline et le même nombre d'injections ne présentaient aucune altération. Des lapins d'un poids de 1.600 à 1.800 grammes traités de la même façon ne montraient aucune lésion, la chaux ingérée étant utilisée dans l'organisme ; de même des femelles grosses recevant des doses élevées d'adrénaline et une dose quotidienne de 6 à 8 grammes de carbonate et de phosphate de chaux étaient indemnes de toute altération calcaire, la chaux ayant servi au développement des petits. Ils ont obtenu des résultats analogues sur des lapins soumis aux injections d'adrénaline en en nourrissant une partie avec des aliments riches en sels calcaires, choux, salade, son et les autres avec des carottes et des pommes de terre pauvres en sels de chaux : les premiers présentaient des altérations beaucoup plus intenses que les seconds dont l'aorte était le plus souvent normale.

E. — Adrénaline et fatigue

Langlois et Abelous (1891-1892), Albanèse (1892) ont démontré que les surrénales possédaient une fonction antitoxique très nette à l'égard des poisons formés pendant le travail musculaire ; d'autre part, Josserand a constaté que la fatigue musculaire localisée au point de l'injection d'adrénaline neutralisait l'action de ce poison. S'inspirant de ces données, Thévenot a soumis a l'action simultanée de l'adrénaline et de la fatigue un certain nombre d'animaux. Cet auteur estime que la fatigue favorise le développement des lésions d'athé-

rome à condition qu'elle exerce son action sur tout l'organisme : il plaçait ses animaux deux fois par jour pendant quatre ou cinq minutes dans une cage tournante mue par l'électricité et cela pendant 26 jours ; dans le même laps de temps ils reçurent en 14 injections 51 gouttes d'adrénaline, c'est-à-dire 2 milligr. 25. De quatre lapins ainsi traités, trois (nos 33, 34, 35) présentèrent des lésions aortiques semblables à celles des témoins (nos 28, 30, 31), le quatrième (n° 32) montrait des lésions considérables disséminées tant sur la crosse et la portion thoracique de l'aorte que sur sa portion abdominale.

B. — Adrénaline et splénectomie

L'évolution des infections et des intoxications expérimentales chez des animaux splénectomisés n'a donné que des résultats contradictoires qui pour Courmont et Duffau s'expliquent par ce fait que l'action de la rate est variable suivant le virus injecté. MM. Loeper et Crouzon ont montré qu'à la suite de l'intoxication expérimentale par l'adrénaline ou l'extrait de surrénales il se produit une leucocytose extrêmement marquée entraînant un hyperfonctionnement de tous les éléments lymphoïdes et par conséquent de la rate qui est souvent hypertrophiée. Thévenot ayant injecté pendant un mois 2 milligr. 10 d'adrénaline Clin au 1/1000 en 14 fois à deux lapins préalablement splénectomisés (nos 27, 28), ne trouva à l'autopsie que des lésions très légères et très superficielles par rapport à celles trou-

vées chez des témoins (n° 26). Il semblerait donc d'après ce résultat que la rate pourrait exercer une action favorable dans la production de l'athérome par l'adrénaline.

G. — Adrénaline et lésions rénales

L'influence des lésions expérimentales des reins sur le développement de l'athérome par l'adrénaline a été étudiée par un certain nombre d'auteurs. Scheidemandel cite le cas d'un de ses lapins qui néphrectomisé depuis un an fut traité pendant 32 jours par des injections intra-veineuses d'adrénaline et présentait à l'autopsie outre une calcification de l'aorte d'une « intensité insolite », des lésions athéromateuses très étendues de l'artère pulmonaire et de ses branches.

Loeb et Githeus ont déterminé des lésions rénales chez leurs animaux soit en administrant du bichromate de potasse afin de produire des néphrites, soit en liant un uretère, lésion qui au dire de certains auteurs produit non seulement des troubles d'excrétion mais aussi des néphrotoxines. Ils firent ingérer à un lot de douze lapins pendant une période de 10 à 40 jours une dose de solution de bichromate de potasse au 1/100 portée progressivement de 7 à 40 centimètres cubes, dose si forte que tous ont présenté de l'albumine pendant toute la durée de l'expérience. Deux de leurs animaux (n°s 2, 12) ne reçurent du bichromate de potasse que pendant les derniers jours. A quatre autres ils lièrent l'uretère gauche au niveau du bassinet, uretère dont l'occlusion

complète fut vérifiée à l'autopsie. Tous ces animaux reçurent deux fois par semaine des injections d'adrénaline jusqu'à leur mort, c'est-à-dire pendant une durée de 22 à 47 jours; un seul (n° 5) qui avait succombé au bout de 27 jours présentait des lésions aortiques.

Il semble, d'après le résultat de ces expériences, que les lésions expérimentales des reins ne paraissent pas influencer dans un sens ou dans l'autre l'action de l'adrénaline sur les vaisseaux.

H. — Adrénaline et infections.

Le rôle des infections aiguës ou chroniques dans la production de l'athérome par l'adrénaline a été diversement interprété. Pic et Bonnamour, Feuillié se basant sur deux de leurs expériences (n^{os} 5, 6), admettent que les infections chroniques exercent une influence favorable sur le développement des altérations vasculaires. Ils ont injecté à deux lapins pesant 1.800 grammes et préalablement tuberculisés, par conséquent en état de moindre résistance, huit petites doses répétées de trois gouttes d'adrénaline : à l'autopsie l'aorte de chacun de ces animaux présentait sur la portion thoracique inférieure et la portion abdominale de petites plaques d'athérome alors que celle d'un témoin qui pesait 2.750 gr. et avait reçu 10 injections était normale. Un autre lapin auquel ils avaient injecté 1 centimètre cube de culture peu virulente de bacille de Koch et qui avait reçu en trois mois et demi 33 injections de 3 gouttes d'adrénaline avait des lésions aortiques très accentuées.

Tout récemment, Thévenot injectant simultanément de l'adrénaline et des cultures de staphylocoque et d'Éberth atténué pense que les infections aiguës, contrairement aux infections chroniques, ne favorisent pas l'action de l'adrénaline. De quatre lapins (nos 16, 17, 18, 19) qui, en plus d'une dose d'adrénaline variant de 0 milligr. 60 à 1 milligr. 10, avaient reçu deux injections de 2 gouttes d'une culture de staphylocoque de 24 heures, deux (nos 17, 18) présentèrent des lésions superficielles d'athérome moins marquées que celles d'un témoin (n° 24). Sur quatre autres (nos 20, 21, 22, 23) qui avaient reçu simultanément 10 et 14 injections d'adrénaline, c'est-à-dire de 1 milligr. 25 à 2 milligr. 10 d'adrénaline en 19 et 44 jours et trois injections intra-veineuses de deux gouttes d'une culture atténuée de bacille d'Éberth de 24 heures, les résultats furent sensiblement les mêmes : un seul (n° 23) présentait une petite plaque aortique alors que les témoins (nos 24, 25, 26) qui avaient été soumis à une dose moitié moindre présentaient tous des lésions surtout très accentuées chez le n° 26.

I. — Adrénaline et substances diverses.

Au Congrès de Wiesbaden, en 1907, Falk conclut des expériences qu'il a entreprises qu'on peut empêcher ou tout au moins atténuer les lésions artérielles consécutives aux injections d'adrénaline par l'injection simultanée à faible dose de différentes substances telles que culture jeune en bouillon de staphylocoque doré, d'es-

sence de térébenthine, de culture morte de staphylocoque, de protéines du bacille pyocyanique, d'huile de Sésame : substances qui possèdent des propriétés chimio-toxiques positives et qui agissent en provoquant une hyperleucocytose générale. Par contre, d'autres substances favorisent les lésions provoquées par l'adrénaline, ce sont l'huile de Croton, la gomme-gutte et la toxine staphylocoque, car elles sont douées de propriétés toxiques et nécrotisantes.

II. — Tabac.

Un certain nombre d'auteurs ont essayé de reproduire expérimentalement les lésions d'athérome aortique par l'intoxication tabagique ; s'inspirant des données fournies par l'observation clinique qui depuis longtemps a montré le rôle toxique du tabagisme chronique dans la production de l'athérome et de l'artériosclérose et sur sa localisation fréquente au niveau des membres inférieurs donnant lieu à la « claudication intermittente », syndrôme clinique sur lequel Erb a beaucoup attiré l'attention et dont Rénon a rapporté une belle observation en 1905, à la Société Médicale des Hôpitaux.

Pour produire le tabagisme expérimental différentes méthodes ont été employées ; les uns avec la nicotine ont obtenu des résultats contradictoires, les autres, plus nombreux, se sont servis d'infusion ou de macération de divers tabacs et tout dernièrement de la fumée de tabac.

1°. Nicotine.

Josué ayant réussi à reproduire de l'athérome avec l'adrénaline et voulant déterminer le mode d'action de cette substance dans le développement de ces lésions, entreprend, en 1905, une série de recherches pour étudier expérimentalement l'action de la nicotine sur les vaisseaux en raison de sa propriété vaso-constrictive considérable et de son action nuisible sur le système artériel.

Il soumet cinq lapins à des injections intra-veineuses répétées de nicotine au 1/1000 à la dose de 1/4 de milligramme, c'est-à-dire 5 gouttes, quantité qui est bien supportée par un lapin de 2.000 grammes. L'un reçut 102 injections en six mois, un autre 96 en cinq mois, deux autres 86 en cinq mois, et enfin un cinquième 24 en deux mois ; malgré le nombre des injections et la longue durée des expériences aucun d'eux ne présenta de lésions athéromateuses.

L'année suivante, au mois de novembre 1906, J. Adler et Hensel ont obtenu avec la nicotine des résultats positifs : ils emploient une solution de nicotine Merck à 1 pour 200 dont ils injectent 1/3 de centimètre cube, soit 1 milligr. 5, dans la veine marginale de l'oreille. D'après eux, l'insuccès de Josué tient à ce qu'il employa de trop petites doses ; ils conseillent d'injecter une solution fraîchement préparée car elle s'altère vite et de ne pas employer une dose plus forte que celle dont ils se sont servi si l'on ne veut pas avoir d'accidents

mortels. Ces auteurs ont remarqué que les lésions athéromateuses étaient visibles sur un grand nombre de leurs animaux après 18 injections, plus nettes après 38, mais bien accentuées qu'après 50, au delà de ce chiffre l'aorte était altérée jusqu'aux iliaques. Par contre, certains de leurs animaux ont paru réfractaires à l'action de la nicotine car ils ne présentaient aucune calcification après 60 et même 110 injections. Les altérations aortiques sont semblables à celles que nombre d'expérimentateurs ont décrites à la suite des injections intraveineuses d'adrénaline.

Plus récemment, en 1907, Papadia puis Gébrowsky ont confirmé les expériences de J. Adler et Hensel. Gébrowsky traitant cinq lapins par des injections de 3 milligrammes à 0 milligr. 5 de nicotine obtient des lésions athéromateuses chez trois d'entre eux : voici le résultat de ces expériences.

Lapin 1, qui avait reçu 33 injections en 117 jours (soit 71 milligr.), présentait des lésions de la portion initiale de l'aorte.

Lapin 2, qui en 161 jours avait reçu 68 injections (soit 119 milligr.), n'avait que des lésions très légères.

Lapin 3, qui en 66 jours avait reçu 53 injections (soit 81 milligr.), présentait les mêmes altérations que le précédent.

Lapin 4, qui en 24 jours avait subi 20 injections (soit 40 milligr.), avait une aorte normale.

Lapin 5, qui en 173 jours avait eu 80 injections (soit 55 milligr.), ne montrait à l'autopsie aucune lésion.

Miller injectant à deux lapins de la nicotine à la dose de 0 gr. 0015, quotidiennement pendant 42 jours par la voie endoveineuse, a constaté chez un de ses animaux des lésions très marquées.

2° Infusion et macération de tabac

C'est Adler qui, le premier, en 1902, ayant fait ingérer quotidiennement à des lapins une infusion de tabac mélangée à leur nourriture avait constaté au bout de quatre mois des lésions vasculaires disséminées, endartérite des artérioles hépatiques et infiltration embryonnaire autour de celles du cœur.

Au cours de l'année 1905, Boveri, de Parme, arrive à produire de l'athérome aortique par injections de tabac : ses expériences portaient sur 16 lapins auxquels il introduisait presque chaque jour dans l'estomac au moyen d'une petite sonde 10 centimètres cubes d'une solution de tabac à 10 0/0, dose qui était progressivement portée jusqu'à 50 centimètres cubes ; voici ses résultats :

Lapin 1, poids 2.300 grammes, reçoit quotidiennement pendant 14 jours un sondage dont la dose est portée progressivement de 10 à 40 centimètres cubes d'infusion de tabac à 10 0/0 : à l'autopsie on trouve l'aorte dilatée ; une plaque blanc jaunâtre de 6 millimètres de long sur 3 millimètres au niveau de l'aorte thoracique; deux plaques semblables au niveau de la portion abdominale et les capsules surrénales hypertrophiées.

Lapin 2, poids 2.670 grammes, observé pendant 34 jours,

reçoit 26 sondages de 10 à 45 centimètres cubes : l'aorte était dilatée et épaissie dans la portion thoracique, présentait deux plaques d'athérome de 6 millimètres sur 4, au niveau de la portion abdominale les capsules surrénales très hypertrophiées.

Lapin 3, poids 2.840 grammes, observé pendant 23 jours, reçoit 16 sondages gastriques : il présentait deux plaques d'athérome, les capsules surrénales étaient hypertrophiées.

Lapin 4, poids 2.930 grammes, suivi pendant 28 jours, reçoit 14 sondages gastriques de 20 à 30 centimètres cubes : il présentait plusieurs plaques d'athérome au niveau de l'aorte abdominale.

Lapin 5, poids 1.800 grammes, observé pendant 30 jours, reçoit 21 sondages : la crosse aortique est dilatée avec augmentation d'épaisseur de la paroi.

Lapin 6, poids 2.750 grammes, observé pendant 20 jours, reçoit 18 sondages : on note un épaississement de la portion descendante de l'aorte.

Lapin 7, poids 2.550 grammes, suivi pendant 50 jours, reçoit 40 sondages : présente un léger épaississement au niveau de la crosse.

Lapin 8, poids 2.100 grammes, reçoit 22 sondages en 27 jours : les parois aortiques sont épaissies.

Lapin 9, poids 2.320 grammes, reçoit 22 sondages en 35 jours : la portion abdominale de l'aorte est dilatée en totalité, les capsules surrénales sont un peu augmentées de volume.

Lapin 10, poids 1.730 grammes, reçoit en 45 jours, 32 sondages gastriques : l'aorte ne présenta aucune plaque d'athérome mais seulement quelques petites zones d'épaississement.

Six autres lapins traités de la même façon ne présentaient aucune lésion d'athérome visible à l'œil nu.

Au mois de juin 1906, Baylac à la Société de Biologie et Amouroux dans sa thèse communiquent le résultat des expériences qu'ils ont faites sur des lapins de 2 kilogrammes environ en leur donnant en ingestion ou en injection par la voie intra-veineuse ou la voie sous-cutanée de l'infusion ou de la macération de tabac de la régie française, marque scaferlati ordinaire, préalablement filtrée. L'infusion était faite à 10 0/0 en laissant en présence 10 grammes de scaferlati pendant 10 minutes dans 100 grammes d'eau bouillante ; quant à la macération elle était préparée avec 10 ou 20 grammes de tabac laissés pendant 24 heures dans 10 grammes d'eau à la température de 37°. Leurs expériences portaient sur trois séries d'animaux.

A. — Première série. — *Injections intra-veineuses.*

Deux lapins reçurent pendant 15 jours une injection quotidienne d'infusion de tabac à 10 0/0, dose qui fut portée les 13 jours suivants à 1 centimètre cube puis pendant 28 jours pour l'un et 18 pour l'autre à 1 cc. 1/2. Ils présentaient à l'autopsie de nombreuses plaques d'athérome de l'aorte et une dilatation anévrysmale à 3 centimètres au-dessus des valvules sigmoïdes. Deux autres furent traités par les injections quotidiennes de macération à 10 ou 20 0/0 à la dose de 1 centimètre cube pendant les 15 premiers jours, portée à 2 centimètres cubes pendant 13 jours et à 3 centimètres cubes pendant 12 jours chez le premier et 24 chez le second ; ce

dernier avait une aorte normale, quant à l'autre il avait deux plaques d'athérome.

B. — Deuxième série. — *Injections sous-cutanées.*

De deux animaux qui avaient reçu une injection quotidienne d'infusion de 2 centimètres cubes pendant les 15 premiers jours, dose élevée à 3 centimètres cubes les 13 jours suivants, puis à 4 centimètres cubes pendant 13 jours chez l'un et 6 jours chez l'autre, un seul avait des lésions athéromateuses multiples et trois dilatations anévrysmales de 4 à 7 millimètres de long : l'aorte du second était normale. Chez deux autres qui par la même voie avaient eu quotidiennement une injection de 4 centimètres cubes pendant 14 jours, de 6 centimètres cubes pendant 13 jours et de 8 centimètres cubes pendant 18 jours pour le premier et pendant 15 jours pour le second, ce dernier seul présentait trois petites plaques d'athérome et deux petites dilatations anévrysmales.

C. — Troisième série. — *Injections intra-stomacales.*

Quatre lapins qui avaient reçu en injections intra-stomacales à l'aide d'une sonde 4 à 10 centimètres cubes d'infusion de tabac à 10 0/0 moururent après l'expérience ou dans les 24 heures qui suivirent.

Ces auteurs pensent que l'athérome est réalisable par

l'intoxication tabagique qui agirait en provoquant une réaction excessive des capsules surrénales ; l'adrénaline en excès amènerait des altérations aortiques.

Quelque temps après, au mois d'août de la même année, M. Gouget publie le résultat d'expériences analogues : il se servit d'une infusion de tabac à 10 0/0 qu'il introduisait à ses animaux :

1° Par injections intra stomacales à l'aide d'une sonde, d'une dose de 10 centimètres cubes. augmentée progressivement jusqu'à 75 centimètres cubes.

2° Par injections intra-veineuses de 1/2 centimètre cube.

3° Par injections intra-stomacales et injections intra-veineuses.

Ses expériences durèrent d'une semaine à six mois et demi et portèrent sur 8 lapins, un seul présentait des lésions aortiques, il avait reçu 11 injections intra-veineuses de 1/2 à 1 centimètre cube et 60 centimètres cubes d'infusion en 4 injections. Un autre animal qui en six mois et demi avait reçu 4.650 centimètres cubes d'infusion en 90 fois et 22 centimètres cubes en 24 injections intra-veineuses avait une aorte normale.

Au mois de mars 1907, Lesieur reprenant les expériences de Baylac et se servant de la même technique obtint des lésions d'aortite chronique non seulement avec le scaferlati ordinaire mais avec des tabacs anglais. Par contre, soumettant plusieurs lapins à l'intoxication tabagique à l'aide de tabac dénicotinisé suivant le procédé du Dr Parant, de Genève, et les sacrifiant au bout

de trois mois après 60 inoculations, il ne trouve à l'autopsie aucune lésion aortique.

Les injections de tabac dénicotinisé, quel que soit l'animal inoculé et la voie d'absorption choisie, ne donnèrent lieu à aucun des accidents de tabagisme aigus observés après chacune des injections de tabac ordinaire. Le tabac dénicotinisé tout en conservant ses propriétés antiseptiques est donc incapable de produire des accidents de tabagisme expérimental aussi bien aigus que chroniques.

Quelques semaines après, au mois de mai, MM. Loeper et Boveri publiaient un nouveau cas d'athérome par tabagisme expérimental : ils avaient administré à un lapin des pilules de tabac et en 54 jours ils lui avaient fait ingérer 18 fois une dose de 1 gr. 1/2. A l'autopsie l'aorte présentait plusieurs plaques calcaires dont une de deux centimètres de long.

Plus récemment encore, au mois de juillet 1907, Ball relate les résultats qu'il a obtenus en intoxiquant des lapins avec du jus de tabac, des infusions de feuilles de nicotiana tabacum, de tabac de la régie française (scaferlati ordinaire) et caporal doux. Cet auteur utilise une solution de jus de tabac à 0,50 0/0 d'eau distillée : l'injection intra-veineuse quotidienne de 12 gouttes pendant les deux premiers jours, ramenée à la dose de 8 gouttes à cause des accidents de tabagisme aigu est élevée progressivement jusqu'à la dose de 15 gouttes en l'espace de 32 jours, l'autopsie ne révèle aucune lésion athéromateuse (n° 25).

Expérimentant sur quatre lapins auxquels il adminis-

tre soit par injections intra-veineuses soit par injections à l'aide d'une sonde de l'infusion de feuilles de nicotiana tabacum à 10 0/0 faite à la température de 37°, il ne trouve à l'autopsie qu'un seul animal présentant des lésions aortiques. Le n° 26 reçut chaque jour une injection endo-veineuse de 10 à 13 gouttes pendant 12 jours et mourut d'accident de tabagisme aigu : au n° 27 il fit absorber quotidiennement à l'aide d'une petite sonde introduite dans l'estomac 10 centimètres cubes de cette infusion à 10 0/0, l'animal mourut le sixième jour. Il fit ingérer au n° 28 pendant cinq jours 10 centimètres cubes de la même infusion, dose qui fut portée à 20 centimètres cubes pendant cinq jours, à 25 centimètres cubes pendant les cinq jours suivants et enfin à 30 centimètres cubes pendant deux jours, la mort survint à la suite de cette deuxième injection. Quant au n° 28 il reçut pendant quatre jours 1 centimètre cube de la même solution en injections endo-veineuses, cette dose déterminant des crises épileptiformes fut abaissée à 10 gouttes puis élevée à nouveau à 1 centimètre cube en l'espace de 33 jours : à l'autopsie on constata au niveau de la crosse une petite plaque d'athérome ovalaire mesurant 3 millimètres de long sur 2 millimètres de large. Les capsules surrénales volumineuses pesaient réunies 50 centigrammes.

L'infusion de scaferlati ordinaire à 10 0/0 préparée à 37° fut administrée à 7 lapins soit par injections sous-cutanées ou intra-veineuses, soit par ingestions, soit en associant les deux procédés : deux animaux (n^{os} 33, 34) présentèrent des lésions d'athérome aortique. Trois ani-

maux (nos 30, 31, 36) reçurent chacun une injection sous-cutanée quotidienne de 2 centimètres cubes de l'infusion pendant cinq jours, dose qui fut portée pour le premier à 33 centimètres cubes jusqu'à la mort survenue le onzième jour, pour le deuxième à 3 centimètres cubes pendant 5 jours, à 4 centimètres cubes pendant 4 jours puis on lui injecte par la voie veineuse 12 gouttes par jour pendant 18 jours. Pour le troisième l'injection sous-cutanée quotidienne fut augmentée progressivement de 2 à 4 centimètres cubes pendant 14 jours ; il reçut ensuite 18 injections intra-veineuses de 12 à 15 gouttes, une injection tous les deux jours.

Les animaux traités seulement par injections intra-veineuses furent au nombre de deux (nos 33, 34) : le premier reçut chaque jour une injection de 10 à 12 gouttes pendant 13 jours, le deuxième tous les deux jours une injection de 10 à 15 gouttes d'une infusion de tabac à 20 0/0. Le nombre des injections fut de 21, la dernière, de 18 gouttes, détermina la mort. A l'autopsie le n° 33 présentait trois petites plaques d'athérome au niveau de l'aorte thoracique et une série de plaquettes calcaires dans la portion abdominale. Le n° 34 montrait plusieurs plaques calcaires sur l'aorte thoracique et trois petites dilatations anévrysmatiques. Le n° 32 traité uniquement par des ingestions quotidiennes d'infusion de tabac à 10 0/0 ne présentait aucune lésion aortique, il reçut pendant 10 jours quotidiennement une dose de 10 centimètres cubes qui fut portée à 15 centimètres cubes pendant 5 jours puis à 20 et 25 centimètres cubes pendant un temps

égal et enfin à 30 centimètres cubes pendant 4 jours.

Cet auteur traita un de ses lapins (n° 35) successivement:

1° pendant 28 jours par une ingestion quotidienne élevée progressivement de 10 à 40 centimètres cubes de la solution à 10 0/0 ;

2° par une injection sous-cutanée quotidienne de 2 à 4 centimètres cubes de la même solution pendant 14 jours;

3° par une injection intra-veineuse de 12 à 15 gouttes de la solution à 20 0/0.

L'animal mourut subitement, son aorte était normale. Enfin deux lapins (n^{os} 37, 38) traités par des injections intra-veineuses d'une infusion de tabac dénicotinisé de la régie (caporal doux) à 10 0/0 et faite à la température de 35° reçurent : le premier, une ingestion quotidienne, pendant 7 jours, de 10 centimètres cubes de cette infusion, dose portée à 15 centimètres cubes pendant 7 jours puis à 20 centimètres cubes pendant 5 jours ; la mort survint à ce moment au dix-neuvième jour. Le deuxième, pendant 26 jours, une ingestion quotidienne d'infusion élevée progressivement de 10 à 40 centimètres cubes , pendant les 14 jours suivants une injection sous-cutanée quotidienne de 2 à 4 centimètres cubes, enfin une injection intra-veineuse de 12 à 15 gouttes pendant 11 jours. L'autopsie ne révéla aucune lésion d'athérome. Ces résultats concordent bien avec ceux obtenus par Lesieur.

3° Extrait de fumée de tabac

Gebrowsky, au mois de février 1907, publie le résultat des recherches qu'il a entreprises pour étudier l'action de la fumée de tabac sur le système vasculaire et le cœur. Ses expériences portaient sur 40 lapins répartis en 7 groupes : à ceux du premier lot il faisait aspirer de la fumée de tabac, à ceux des deux suivants il faisait des injections intra-veineuses d'extrait de fumée de divers tabacs. Il obtenait ces extraîts en recueillant la fumée de 100 grammes de tabac dans un appareil spécial, fumée qui était ensuite envoyée au moyen d'un aspirateur dans une quantité égale de solution physiologique de chlorure de sodium. Le liquide qu'il obtenait ainsi, de couleur gris sale, était ensuite filtré à travers une bougie Chamberland placé dans des ampoules stérilisées, d'une contenance de 5 centimètres cubes, fermées ensuite à la lampe.

Le deuxième lot reçut donc des injections intra-veineuses d'extrait de fumée de Makhorka (tabac russe de qualité inférieure) à la dose croissante de 0 cc. 03 à 0 cc. 05 que l'on diluait au moment de l'injection dans une quantité égale de sérum physiologique.

Au lapin d'un troisième lot il faisait par la même méthode des injections quotidiennes de 0 cc. 5 à 0 cc. 15 d'un extrait de fumée de tabac de qualité supérieure.

Lapin 1, qui en 180 jours avait reçu 94 injections à la dose de 0 cc. 4 à 0 cc. 5 (au total 22 cc.) présentait des lésions très accentuées de la crosse de l'aorte.

Lapin 2, qui avait reçu 88 injections semblables en 167 jours (soit 19 cc.) montrait à l'autopsie deux plaques ovalaires au niveau du tronc cœliaque et de nombreuses lésions athéromateuses disséminées au niveau de l'aorte descendante et thoracique.

Lapin 3, ayant reçu 74 injections de 0 cc. 05 à 0 cc. 5 en 134 jours (soit 23 cc. 6), présentait quelques lésions au niveau de la portion initiale de l'aorte.

Lapin 4, qui en 26 jours avait reçu 22 injections de 0 cc. 4 à 0 cc. 5 (soit 5 cc.1) ne présentait aucune lésion.

Un quatrième groupe recevait des injections intra-veineuses de nicotine pure, le cinquième recevait les autres produits dont se compose la fumée de tabac, le sixième des injections d'adrénaline et le septième servait de témoin.

Les animaux soumis à l'intoxication tabagique expérimentale présentent souvent des accidents de tabagisme aigu. L'ingestion d'infusion ou de macération de tabac ordinaire par la voie gastrique est très bien tolérée, MM. Gouget, Boveri, Baylac et Amouroux n'ont remarqué aucun accident : M. Gouget seul insiste sur la nécessité de ne pas laisser écouler de liquide le long de la sonde dans les voies digestives et respiratoires supérieures sous peine d'avoir des accidents mortels. Quant aux injections intra-veineuses faites avec des doses non toxiques, que ce soit de l'infusion de tabac (MM. Gouget, Ball) ou une solution de nicotine (Adler et Hensel), ou de l'extrait de fumée (Gébrowsky), elles déterminent des phénomènes convulsifs que Ballet et Faure ont comparés à une crise épileptique. Dix secon-

des après l'injection d'après Adler et Hensel, avant la fin de l'injection pour M. Gouget, tous les animaux sans exception sont pris de phénomènes d'agitation entrecoupés de quelques cris : puis surviennent des convulsions cloniques qui durent de quatre à cinq minutes pendant lesquelles « l'animal tantôt se débat sur place, tantôt exécute de véritables bonds le transportant rapidement d'un côté à l'autre de la pièce ». A cette phase convulsive de une à deux minutes (Gébrowsky) fait suite une phase de contracture, l'animal est en opisthotonos, les dents grincent, mordent la lèvre inférieure puis au bout d'une ou deux minutes il tombe en résolution complète. La respiration d'abord ralentie s'accélère, un certain état de torpeur subsiste pendant environ dix à quinze minutes puis tout disparait et l'animal redevient alerte et vif jusqu'à la prochaine injection. Ces phénomènes d'agitation sont variables, leur intensité, leur durée dépend de la dose injectée ; ils ne surviennent que chez des animaux injectés avec des solutions de tabac ordinaire ou de nicotine, aucun des lapins de Lesieur et de Ball soumis à l'action du tabac dénicotinisé n'ont en effet présenté d'accidents semblables.

MM. Gouget, Adler et Hensel n'ont jamais observé de signes d'accoutumance : Gébrowsky a remarqué que ses animaux soumis à l'extrait de fumée, loin de s'y accoutumer y devenaient au contraire plus sensibles; il en a ainsi perdu quatre et il a dû diminuer progressivement la quantité de liquide injecté pour éviter de nouveaux accidents. Pour le même auteur, l'intoxication

tabagique n'a aucune action sur les phénomènes de la nutrition; les animaux augmentent progressivement de poids. Un certain nombre meurent avant que le nombre des injections soit suffisant pour produire des lésions artérielles surtout à la suite de celles de nicotine, par infarctus du poumon. Adler et Hensel n'ont jamais remarqué de foyer d'hémorragies cérébrales si fréquentes à la suite des injections d'adrénaline.

III. — Plomb.

Le rôle de l'intoxication saturnine chronique dans la production de l'artério-sclérose humaine n'est plus mis en doute par personne, parmi toutes les intoxications susceptibles de produire des lésions artérielles, il faut la placer en première ligne: s'appuyant sur les données fournies par l'observation clinique, un certain nombre d'auteurs ont étudié la question du saturnisme expérimental et ont pu déterminer des altérations artérielles chez les animaux.

Annino, Gesenius, Maïer, Stiéglitz, ont noté chez des lapins empoisonnés avec le plomb un épaississement de la tunique interne et de la tunique moyenne des petites artères.

En 1897, Boinet et Romary obtiennent des lésions d'aortite très nettes en intoxiquant lentement des cobayes à la nourriture desquels ils mêlent chaque jour puis tous les deux jours 0 gr. 50 de carbonate de plomb pendant une durée de trois mois : chez plusieurs de leurs animaux ils traumatisaient préalablement l'aorte

au moyen d'un stylet introduit par la carotide primitive.

Quelques années après, en 1903, M. Gouget faisant absorber à un cobaye une dose quotidienne de 0 gr. 50 à 1 gramme de carbonate de plomb pendant un mois, trouva à l'autopsie la surface interne de l'aorte inégale, d'aspect gaufré et les surrénales très hypertrophiées.

Feuillié, en 1905, faisant ingérer à un cobaye et à un lapin des doses quotidiennes de carbonate de plomb variant de 0 gr. 50 à 1 gramme pendant trois mois, n'obtient aucune lésion d'athérome ; il n'obtient pas davantage en faisant des injections intra-péritonéales avec une solution d'acétate de plomb au dixième à un cobaye. Pratiquant des injections intra-veineuses chez deux lapins avec la même solution, il observe des lésions athéromateuses très nettes : le premier animal reçut 22 injections de 1 centimètre cube chacune, sacrifié un mois après la cessation des injections il présentait dans la région des valvules stigmoïdes aortiques trois petites plaques d'athérome de la grosseur d'une tête d'épingle. Quant au second lapin, il reçut en l'espace d'un mois et demi 9 injections à la dose de 10 gouttes augmentée progressivement jusqu'à 1 centimètre cube : l'aorte était épaissie au niveau de la crosse et de la portion thoracique, les plaques athéromateuses étaient disposées en chapelet.

Boveri, la même année, emploie encore pour ses recherches le carbonate de plomb qui, étant le plus usité dans l'industrie, est le sel de plomb le plus incriminé dans la production de l'artério-sclérose. Il se sert de carbonate de plomb qu'il tient en suspension dans une

solution physiologique et dont il fait ingérer chaque jour une dose croissante. Ses expériences portent sur trois lapins : le premier reçut en 23 jours quotidiennement une dose croissante de 10 à 25 centigrammes de la solution, le deuxième en 33 jours, 27 prises de la même solution s'élevant progressivement de 10 à 40 centigrammes, enfin le troisième en 55 jours, 29 fois une dose de 10 à 40 centigrammes. Chez ses deux premiers animaux, il rencontra des plaques d'athérome aortique, chez le troisième, l'aorte était visiblement dilatée mais ne présentait pas de calcification.

Pic et Bonnamour, en 1906, n'obtiennent aucune lésion aortique en faisant ingérer pendant trois mois à un lapin et à un cobaye une dose quotidienne de carbonate de plomb variant entre 0 gr. 50 et 1 gramme ; ils pratiquent sans plus de succès des injections intra-péritonéales de petites doses d'une solution d'acétate de plomb au 1/1000 à un cobaye. Par contre cette solution injectée par la voie endo-veineuse à raison de 1 centimètre cube tous les deux jours pendant trois mois leur permet de constater à l'autopsie, un commencement d'athérome sous forme de petites plaques de la grosseur d'une lentille dans la région des valvules sigmoïdes aortiques.

Tout récemment, Ball (1907) rapporte dans sa thèse les résultats qu'il a obtenus à l'aide d'une solution d'acétate de plomb au 1/10 : sur cinq lapins en expérience un seul (n° 20) présentait des lésions aortiques. Les deux premiers animaux reçurent en injections intraveineuses quotidiennes une goutte de la solution pendant 12 jours, dose élevée à 1 centimètre cube pendant

6 jours pour le premier et pendant 12 jours pour le second. Ce dernier seul (n° 20) présentait au niveau de la crosse de l'aorte une plaque calcaire de 3 millim. 5 de diamètre et en arrière d'elle une plus petite. Les quatre autres lapins reçurent par la même voie quotidiennement de 8 à 15 gouttes de la même solution, les deux premiers succombèrent au bout de 7 et 8 jours, les deux autres au bout de 15 et 16 jours : l'autopsie ne révéla aucune lésion aortique.

IV. — Poisons d'origine alimentaire.

Les expérimentateurs qui ont essayé de produire l'athérome avec des substances putrides d'origine alimentaire sont peu nombreux et les résultats obtenus sont contradictoires. C'est Boveri qui, le premier, en 1906, employa ce mode d'intoxication : plus récemment, Thévenot (1907) n'obtient aucun résultat. Nous signalerons aussi les expériences de d'Amato. Les recherches de Boveri portent sur trois lapins : au premier, il injecta d'abord par la voie sous-cutanée à la dose quotidienne de 20 à 25 centimètres cubes pendant 7 jours consécutifs le liquide stagnant d'un malade atteint de sténose du pylore, liquide qui était préalablement filtré au moyen d'une bougie de Chamberland et neutralisé. L'expérience fut ensuite continuée sur le même animal en lui introduisant dans l'estomac au moyen d'une sonde courte le liquide de macération de viandes en putréfaction à la dose de 10 à 30 centimètres cubes ; ces sondages furent répétés 23 fois. L'animal sacrifié

au bout de 60 jours présentait sur son aorte plusieurs plaques athéromateuses disséminées sur la longueur du vaisseau. Sur un deuxième lapin, il pratiqua en l'espace de 26 jours 19 sondages et il lui introduisit chaque fois de 20 à 40 centimètres cubes de bouillon en putréfaction ; à l'autopsie il constata une série de plaques calcaires de dimensions variables. Le troisième animal reçut en 54 jours 25 sondages gastriques de chacun 20 à 30 centimètres cubes du même bouillon; les parois aortiques étaient épaissies mais on ne remarquait pas de plaques d'athérome. Chez trois autres lapins dont le temps d'observation fut de 11, 12 et 38 jours, l'auteur ne rencontra sur l'aorte aucune altération.

Thévenot laissait se putréfier une demi-livre de viande hachée, la faisait macérer dans 800 grammes d'eau et filtrait ensuite ce bouillon au moyen d'une bougie Chamberland : le liquide qu'il obtenait ainsi était de coloration jaunâtre et d'odeur très fétide, à peine acide et stérile. Il fut injecté par la voie endo-veineuse à deux lapins dont le premier reçut en l'espace de 11 jours deux fois trois gouttes puis 1/4 de centimètre cube, 1/2 centimètre cube, deux fois 3/4 de centimètre cube, enfin trois fois 1 centimètre cube, et le second en 26 jours 12 injections de 8 centimètres cubes : ces deux animaux ne présentaient aucune lésion aortique mais étaient considérablement amaigris.

D'Amato voulant produire des lésions hépatiques d'origine gastro-intestinale expérimenta sur le chien et chez deux de ses animaux il trouva des lésions d'athérome aortique.

L'animal de l'expérience 6 suivi pendant 71 jours et qui avait reçu journellement 15 centimètres cubes de bouillon pendant 7 jours, 30 centimètres cubes pendant 18 jours et après un arrêt de 4 jours successivement une fois 15 centimètres cubes, puis quotidiennement 30 centimètres cubes pendant 40 jours, présentait, outre des lésions des différents organes, une aorte thoracique et abdominale déformée par de nombreux foyers calcaires et les capsules surrénales très hyperhémiées principalement au niveau de la zône médullaire qui montrait des foyers hémorrhagiques.

Le chien de l'expérience 7 observé pendant le même laps de temps et qui reçut quotidiennement 15 centimètres cubes de bouillon pendant 4 jours, 30 centimètres cubes pendant 13 jours, puis après un repos de 4 jours une fois 25 centimètres cubes puis 30 centimètres cubes pendant 40 jours, montrait une aorte déformée à différents endroits ; les capsules surrénales fortement hyperhémiées présentaient des altérations très nettes de la couche réticulée et de la zône médullaire.

V. — Iodures.

Quelques auteurs, Hédinger en 1905, Kalamkarov et Ball en 1907 ont essayé de réaliser l'athérome par les iodures de sodium ou de potassium.

Au Congrès international de Dermatologie de Berne, Hédinger a communiqué le résultat des expériences qu'il avait entreprises sur des lapins qu'il soumettait à des injections intra-veineuses d'une solution d'iodure de

potassium. L'un de ces animaux qui avait reçu 11 grammes d'iodure en 14 injections présentait des lésions athéromateuses analogues à celles produites par l'adrénaline et une dilatation anévrysmatique.

Kalamkarov traitant 5 lapins par des injections intraveineuses de 0 cc. 1 d'une solution d'iodure de sodium à 10 0/0 constata un début d'athérome dans la tunique moyenne de l'aorte de l'un d'eux qui avait reçu en 54 jours 40 injections.

Plus récemment, Ball, toujours par la même voie, injecte quotidiennement à 4 lapins une certaine quantité d'une solution d'iodure de potassium titrée à 7 gr. 50 pour 50 centimètres cubes d'eau distillée : voici les résultats qu'il obtint:

Le premier animal (n° 15) mourut après avoir reçu 3 injections de 1 centimètre cube : le second (n° 16) qui avait eu 20 injections de 10 à 20 gouttes mourut le vingtième jour. Ni l'un ni l'autre ne présentaient à l'autopsie aucune lésion aortique. Le troisième (n° 17) reçut 10 injections de 10 à 20 gouttes et mourut d'une syncope à la dernière, on trouva au niveau de l'aorte thoracique deux plaques athéromateuses calcifiées. Enfin le quatrième (n° 18) fut traité pendant 12 jours par une injection quotidienne variant entre 5 et 20 gouttes, cette dose ayant donné une syncope fut ramenée à 10 gouttes pendant 13 jours. L'autopsie pratiquée le vingt-cinquième jour montra des lésions très accentuées de la crosse, de l'aorte thoracique et abdominale donnant extérieurement aux vaisseaux l'aspect moniliforme ou d'un chapelet à grains fusiformes.

Cet auteur a remarqué que les injections intra-veineuses d'iodure de potassium provoquent des accidents qui consistent en un cri aigu poussé par l'animal au moment de l'injection et qui est suivi ou non de syncope le plus souvent mortelle, c'est de cette façon qu'il a perdu tous ses animaux après un nombre variable d'injections.

VI.—Digitaline; Strophantine; Adonidine; Hydrastinine; Ergotinine; Ergotine; Chlorure de baryum.

Fischer, Orlowsky, Boveri, Orgielbrand, Klotz ont essayé de produire expérimentalement de l'athérome au moyen d'un certain nombre de substances médicamenteuses la plupart hypertensives apportant ainsi de nouvelles preuves à l'appui de la théorie de l'hypertension dans le développement de l'artério-sclérose, théorie soutenue par Traube, Huchard, Forladini, Vaquez, Pic et Bonnamour, pour ne citer que les principaux.

a).— *Digitaline.*— Fischer en 1905, puis Klotz trouvent que les lésions aortiques produites par des injections intra-veineuses de digitaline sont semblables à celles que l'on obtient avec l'adrénaline. Orlowsky injectant tous les deux jours à deux lapins dans la veine marginale de l'oreille 1 centimètre cube d'une solution de digitaline titrée à 0 gr. 1 pour cent d'eau distillée et leur faisant 49 injections, n'observe aucune lésion aortique.

b.— *Digalène.*— Injectant chaque jour à un lapin de 1.920 grammes 1 centimètre cube de digalène, Orlowsky

trouve après la mort de l'animal survenue au bout de sept jours une aorte présentant sur toute son étendue des lésions athéromateuses semblables à celles produites par l'adrénaline.

c). — *Digitoxine.* — Boveri, en 1906, obtient avec la digitoxine des résultats à peu près négatifs ; voici le compte rendu de ses expériences.

Lapin 4, poids 1.620 grammes, suivi pendant 56 jours reçut 25 injections de digitoxine Merck à dose progressive de 0 milligr. 01 à 1 milligramme : l'aorte était normale.

Lapin 5, poids 2.100 grammes, suivi pendant 138 jours, reçut 57 injections de digitoxine Merck à dose progressive de 0 milligr. 01 à 0 milligr. 08 : il ne présentait aucune lésion aortique mais le cœur était hypertrophié.

Cet auteur conclut que la digitoxine ne produit pas d'athérome chez les animaux soumis à son action prolongée.

d). — *Strophantine.* — Orlowsky, chez un lapin de 1.100 grammes qui avait reçu en un mois 16 injections d'une solution de strophantine titrée à 0 gr. 1 pour cent d'eau distillée à la dose de 0 cc. 25 à chaque injection, constate des lésions d'athérome disséminées sur la crosse, les portions thoracique et abdominale de l'aorte.

L'année suivante, en 1906, Boveri soumettant trois lapins à l'action de la même substance n'obtient aucun résultat.

Lapin 1, poids 2.270 grammes, reçut en 8 jours 6 injections intra-veineuses de strophantine Merck dont la dose fut portée

progressivement de 0 milligr. 01 à 1 milligramme et une injection de 5 milligrammes qui fut suivie d'accidents mortels. A l'autopsie l'aorte était normale.

Lapin 2, poids 2.230 grammes, 45 injections de strophantine dont la dose fut portée progressivement de 0 milligr. 01 à 1 milligramme en 117 jours, il présentait un léger épaississement de l'aorte.

Lapin 3, 1.700 grammes, 45 injections de strophantine aux mêmes doses en 112 jours: l'aorte était normale.

Il conclut que la strophantine ne produit pas d'athérome chez les animaux soumis à son action prolongée.

e). — *Adonidine.* — Injectant quotidiennement ou tous les deux jours à deux lapins une dose croissante de 1/2 à 1 centimètre cube d'une solution d'adonidine titrée à 0 gr. 1 p. 100 d'eau distillée Orlowsky obtient de légères lésions aortiques.

Lapin 1, pesant 2.130 grammes, reçut en 64 jours 33 injections de la solution: à l'autopsie il montrait dans la portion thoracique de l'aorte deux plaques calcaires distantes de 5 à 6 millimètres.

Lapin 2, pesant 1.230 grammes, reçut en 60 jours 31 injections de la même solution, son aorte était normale.

Plus récemment, Kinichi Naka, en 1907, administrant à des lapins, en injection, une solution d'adonidine à dose toxique trouve la paroi de l'aorte envahie par des plaques calcaires.

f). — *Hydrastinine.* — Avec une solution aqueuse de chlorhydrate d'hydrastinine au 1/100 injectée dans la

veine marginale de l'oreille à la dose de 1 centimètre cube tous les deux jours Orlowsky ne réussit à produire aucune lésion aortique. Des deux lapins ainsi traités, le premier avait reçu 50 injections, le second 63.

g).—*Ergotinine.—Ergotine.*—MM.Loeper et Boveri, en 1907, ont pu produire de l'athérome avec de l'ergotinine chez un lapin qui avait reçu en 41 jours 15 injections de 1/4 de milligramme. A peu près à la même époque, Thévenot a trouvé à l'autopsie de deux lapins n^{os} 38,39) qui avaient reçu: le premier, en un mois, 5 gr.07 d'ergotine en 23 injections et le second, en 26 jours, 5 gr.85 en 16 injections, des plaques d'athérome très nettes chez le premier et à peine ébauchées chez le second.

h). — *Chlorure de baryum.* — Plusieurs auteurs ont employé le chlorure de baryum doué d'une action énergique sur le système cardio-vasculaire. Orgielbrand, Klotz, en 1906, obtiennent avec cette substance des lésions dont la ressemblance avec celles produites par l'adrénaline est frappante tant au point de vue macroscopique que microscopique ; dans plusieurs cas Klotz obtint des anévrysmes localisés à la portion thoracique de l'aorte.

Orlowsky, en 1907, injectant presque tous les jours à des lapins par la voie endo-veineuse une solution de chlorure de baryum à 1 0/0, dont la dose fut portée progressivement de 0 cc. 2 à 0 cc. 5 obtient les mêmes résultats que Klotz et Orgielbrand. Il remarque qu'à la suite des injections ses animaux étaient pris de convulsions cloniques généralisées : sur cinq lapins en expérience deux seulement survécurent et reçurent

l'un 31 injections en 35 jours et l'autre 34 injections en 40 jours. Plus récemment, Miller, par des injections intra-veineuses quotidiennes à la dose de 1 milligramme a obtenu des lésions aortiques très nettes.

VII. — Théocine. — Physostigmine.

M. Loeper a pu obtenir de belles lésions athéromateuses en faisant ingérer tous les deux jours à des lapins une dose de théocine de 25 centigrammes pendant deux mois et demi.

Miller, par des injections intra-veineuses quotidiennes de 1 milligramme de physostigmine a constaté à l'autopsie de ses animaux de l'athérome de l'aorte.

VIII. — Alcool.

Kremiansky a trouvé des traces d'athérome aortique chez un chien intoxiqué lentement par l'alcool. Albertoni et Pisenti ont noté chez des lapins auxquels ils avaient fait absorber quotidiennement 1 à 2 centimètres cubes d'aldéhyde de l'artério-sclérose plus ou moins marquée de tous les organes.

Pic et Bonnamour, Feuillié pratiquant à un lapin de 2.340 grammes 30 injections intra-veineuses de 1 centimètre cube chacune d'alcool à 60° en l'espace de quatre mois n'obtiennent aucun résultat. Ces auteurs ont noté l'apparition de troubles trophiques et d'abcès aux points d'injections.

IX. — Condiments (1).

Soumettant deux lapins mâles d'un poids de 2.200 gr. à des ingestions quotidiennes de 1 gramme de piment rouge broyé pendant 24 et 27 jours, MM. Loeper et Ficaï ont observé des lésions d'athérome très marquées chez le premier, peu accentuées chez le second. Pour expliquer cette différence, les auteurs invoquent une cause favorisante, l'action des poisons intestinaux : des lésions intestinales très marquées existaient en effet chez le premier animal. Ces auteurs ont aussi obtenu des lésions avec le Poivre de Cayenne.

X. — Phloridzine.

Boinet et Romary, en 1897, Kolisch en 1905, et tout récemment Ball ont noté l'athérome aortique chez des animaux soumis à l'intoxication par la phloridzine.

En pratiquant tous les deux jours à un cobaye pendant une durée de trois mois une injection sous-cutanée de phloridzine de 2 centimètres cubes Boinet et Romary ont pu démontrer que cette intoxication est suffisante à elle seule pour provoquer des lésions d'athérome. Associant chez un même animal à l'intoxication par la phloridzine soit le traumatisme de l'aorte soit l'injection sous-cutanée de tuberculine ou d'une

1. Nous tenons à remercier MM. Loeper et Ficaï qui ont bien voulu nous communiquer le résultat de leurs expériences avant leur publication.

culture peu virulente de staphylocoque, ils ont pu observer des lésions aortiques plus accentuées.

Kolisch a obtenu des lésions d'artério-sclérose, en injectant pendant deux ou trois semaines à des lapins de la phloridzine par la voie endo-veineuse ou la voie sous-cutanée : chez une partie de ses animaux il a trouvé des plaques opalines sur la paroi de l'aorte. Toutes les substances connues jusqu'à ce jour pour produire l'élévation de la pression sanguine et des altérations analogues à celles de l'artério-sclérose contenaient dans leur formule chimique un groupe AzH2 auquel on a attribué la dite action. Kolisch fait observer que ses expériences vont à l'encontre de cette opinion car la phloridzine n'est pas un composé azoté.

Ball emploie pour ses expériences une solution aqueuse de phloridzine au 1/100 préparée à chaud, solution qu'il maintient à 38° pour faire l'injection car elle cristallise à froid. Ses expériences portent sur deux lapins (nos 13, 14) auxquels il injectait tous les jours 1 centimètre cube de cette solution par la voie intra-veineuse pendant 32 jours. A l'autopsie il trouva chez les deux animaux des lésions très nettes et très accentuées d'athérome aortique.

QUATRIÈME PARTIE

EXPÉRIENCES DIVERSES

1° Action du froid.

Zöge von Manteuffel faisant pulvériser de l'éther sur un des membres postérieurs d'un cobaye produit des

gelures légères et note à l'examen histologique des artères du membre lésé une dégénérescence de la tunique moyenne et une hypertrophie et une hyperplasie portant surtout sur la tunique interne : pour cet auteur ces lésions sont identiques à celles de l'artério-sclérose.

2° Modifications mécaniques de la pression sanguine.

Roy et Adami augmentant la tension artérielle chez des chiens par compression de l'aorte n'obtiennent pas de lésions comparables à celles de l'athérome. Carrel et Guthrie ont obtenu chez le même animal des modifications anatomiques des artères, analogues à celles que l'on voit dans l'artério-sclérose humaine en augmentant pendant plusieurs mois la pression sanguine dans une artère ; hypertension qu'ils réalisaient par une simple transplantation uniterminale dirigeant le sang d'une artère à travers un réseau veineux terminal et de capacité relativement petite.

3° Substances diverses.

Pic et Bonnamour et Feuillié ont essayé de réaliser de l'athérome aortique par un certain nombre de substances :

a). — *Extrait aqueux de reins.* — Un lapin de 2.820 grammes qui avait reçu 47 injections de 1/2 centimètre cube chacune d'extrait aqueux de reins, pendant quatre mois, avait une aorte normale et des surrénales un peu grosses.

b). — *Extrait aqueux de thyroïde.* — Un lapin de 2.470 grammes qui avait eu 38 injections d'extrait aqueux de corps thyroïde à doses progressives de 4 à 11 gouttes pendant trois mois ne présentait aucune lésion aortique.

c). — *Extrait aqueux de testicules.* — Un lapin de 2.270 grammes qui avait eu pendant trois mois 38 injections d'extrait de testicules à la dose progressive de 4 à 11 gouttes ne présentait pas de lésions.

d). — *Extrait aqueux de rate.* — Un lapin de 2.700 grammes qui avait eu 27 injections à doses progressives de 4 gouttes à 3 centimètres cubes pendant deux mois ne montrait à l'autopsie aucune altération artérielle.

e). — *Lécithine.* — Un lapin de 1.425 grammes reçut en quatre mois 23 injections sous-cutanées de 1 à 4 centimètres cubes d'huile lécithinée titrée à 0,10 par centimètre cube. L'autopsie fut négative.

f). — *Trinitrine.* — Un lapin de 1.400 grammes reçut en un mois 14 injections intra-veineuses d'une solution de trinitrine au 1/100 à la dose de 5 à 7 gouttes par injection. Ces injections déterminèrent des troubles trophiques au niveau des oreilles ; l'autopsie ne donna aucun résultat.

4° Acides divers.

Fischer a obtenu des lésions athéromateuses en soumettant des lapins à des injections d'acides chlorhydrique, phosphorique, lactique. Loeper avec l'acide oxalique, l'acide lactique et l'acide chlorhydrique a pu produire également des lésions artérielles.

CHAPITRE III

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1°. — Étude macroscopique

Les lésions expérimentales de l'athérome se présentent avec les mêmes caractères macroscopiques, qu'elles soient consécutives à des lésions du système nerveux, à des intoxications diverses ou à des infections : parmi ces dernières deux feraient exception à la règle d'après Klotz, les infections typhique et streptococcique qui produisent d'après cet auteur des lésions d'endartérite proliférante semblables à celles que Jores a décrites dans l'artério-sclérose humaine.

Les altérations de l'athérome aortique expérimental peuvent intéresser l'aorte sur toute sa longueur et s'étendre dans certains cas à ses branches de bifurcation et à ses collatérales. Elles débutent en règle générale au niveau de la crosse, dans la région ascendante située au-dessus des valvules sigmoïdes aortiques, c'est ce qui a permis à certains auteurs de la décrire comme siège de prédilection des plaques athéromateuses. On doit admettre contrairement à l'opinion de Scheidemandel

qu'il n'y a aucun segment de l'aorte qui ne soit susceptible de présenter des lésions artérielles : si elles débutent presque toujours au même point, ce qui n'a rien d'absolu, et paraissent plus fréquentes au niveau de la portion thoracique, elles y restent rarement localisées et peuvent s'étendre ensuite à toute la longueur du vaisseau. Parfois l'aorte thoracique et la crosse sont seules lésées, dans d'autres cas plus rares c'est l'aorte abdominale et alors les plaques paraissent plus confluentes au niveau de l'origine des artères rénales et au niveau de sa bifurcation, s'étendant ou non sur les diverses branches collatérales ; enfin, d'autres fois l'aorte toute entière est transformée en un tube rigide, inégal, d'aspect bosselé qui l'a fait comparer à la trachée.

Au début les lésions apparaissent pour Pearce et Stauton sous forme d'un plissement longitudinal irrégulier de la tunique interne sans épaississement de celle-ci : pour d'autres auteurs et notamment Scheidemandel on constate l'existence de petits nodules blanc jaunâtre, opaques, de la grosseur d'une tête d'épingle environ, faisant saillie sur la tunique interne et n'étant pas visibles sur la surface externe du vaisseau. Ils donnent à l'endartère un aspect gaufré tout à fait typique. Dans d'autres cas la paroi vasculaire est tout simplement le siège d'un épaississement diffus ou limité affectant alors l'aspect soit d'un ruban, soit d'une barre légèrement saillante, en partie lisse, en partie granuleuse dont la couleur blanc mate, opaque, contraste avec l'aspect des parties voisines : cet épaississement est plus dur, plus rugueux au toucher. A un degré plus avancé

les nodules athéromateux augmentent de volume, deviennent de la grosseur d'un grain de plomb, se déprimment au niveau de leur centre, leurs bords deviennent saillants, leur donnant la forme d'une petite écuelle suivant la comparaison de Scheidemandel. En même temps ils viennent faire saillie sur la surface externe du vaisseau sous forme de petits anévrysmes demi-sphériques.

Les lésions prennent bientôt leur aspect caractéristique, se disposent suivant le grand axe du vaisseau, rarement isolées, le plus souvent en séries linéaires et de dimensions différentes : c'est en général une plaque ovalaire allongée dont les bords sont réguliers, nets, saillants et dont le fond lisse, brillant, est nettement excavé, ce qui lui donne l'aspect d'une nacelle (Scheidemandel).

Cette surface déprimée est divisée en segments par des plis transversaux et parallèles qui lui donnent un aspect gaufré. Ces plaques sont dures au toucher, leur fond est calcifié et par la pression on peut le voir se craqueler : elles font saillie sur la surface externe du vaisseau sous forme d'une bosselure, d'une dilatation anévrysmale au niveau de laquelle la paroi est amincie, translucide, lisse et blanchâtre, donnant à l'aorte un aspect bosselé moniliforme. Dans certains cas, à côté de ces plaques de formes régulières on en trouve qui sont formées par la réunion de plusieurs autres, elle se présentent alors avec des contours irréguliers comme festonnés et dont le fond excavé est divisé par un certain nombre de plis parallèles. Les

plaques athéromateuses sont rarement isolées, elles sont entourées de plus petites plus ou moins nombreuses ayant les mêmes caractères, mais de dimensions variables allant de 1 à 2 millimètres à la grosseur d'une lentille, disposées en séries étagées tout le long du vaisseau, formant des chapelets ou des îlots d'éléments arrondis.

Les dimensions des plaques d'athérome sont variables, nous avons vu qu'au début elles avaient de 1 à 2 millimètres, peu à peu elles augmentent de volume et peuvent arriver à avoir jusqu'à 2 et 3 centimètres de longueur sur plusieurs millimètres de large et 1 à 3 millimètres de profondeur.

Enfin chez certains animaux les lésions peuvent être accentuées à un tel degré que le vaisseau tout entier est transformé en un tube rigide, inégal, bosselé, restant béant à la coupe et criant sous le couteau lorsqu'on l'incise. C'est dans ces cas que l'aorte présente extérieurement cet aspect moniliforme que Scheidemandel compare à un collier de perles ou un aspect craquelé comme si elle était recouverte d'écailles, ce qui lui donne, d'après la comparaison de Ball, l'apparence du ventre d'un reptile : quant à la surface interne, elle apparaît tomenteuse, froncée, craquelée, rétrécie à certains endroits.

Dans quelques cas l'aorte ne présente pas de plaques calcaires nettement limitées comme celles que nous venons de décrire : les lésions occupent toute la longueur du vaisseau qui est inégalement dilaté, elles ne sont pas visibles sur sa surface externe et présentent

un aspect macroscopique tout différent. Nous avons pu examiner ces altérations sur une aorte de lapin que nous a montrée M. Gouget : le vaisseau ouvert, la tunique interne apparaît dépolie, inégale, plissée, comme gaufrée par de petites crêtes transversales disposées plus ou moins irrégulièrement sur toute sa longueur. Cet aspect est en tous points comparable à celui que donne la peau desquamée du ventre d'un reptile, on a au toucher une sensation parcheminée extrêmement nette. Au niveau de l'origine de la crosse, depuis l'orifice aortique jusqu'à une distance de deux centimètres l'endartère est tellement plissé et tomenteux qu'il paraît présenter des végétations.

Quelques auteurs ont signalé l'existence d'anévrysmes disséquants ; de calcifications plus ou moins accentuées des branches de l'aorte, sous-clavières, carotides, iliaques, mésentériques (Biland) ou des lésions d'artério-sclérose viscérales, épaississement des rénales, des coronaires, des vaisseaux du rein (Loeper), des vaisseaux hépatiques (Adler), de l'endartérite des artérioles pulmonaires (Gouget), de l'infiltration péri-vasculaire des vaisseaux du cœur (Adler).

A côté des altérations artérielles il faut noter chez les animaux intoxiqués par l'adrénaline de l'hypertrophie cardiaque, que les lésions de l'aorte soient peu accentuées ou au contraire très marquées : cette hypertrophie cardiaque est considérable au niveau du ventricule gauche et s'accompagne de dilatation du ventricule droit, des lésions pulmonaires sur lesquelles Scheidemandel a beaucoup attiré l'attention : infarctus

du poumon consécutif à une embolie venue des veines marginales de l'oreille, ou foyer de broncho-pneumonie. Cet auteur ne trouve pas au niveau du foie qui, pour lui est simplement congestionné, les lésions de cirrhose qui ont été décrites par Rzentkowski, ni au niveau du cerveau les foyers d'hémorragie signalés par Hédinger. Enfin dans l'intoxication saturnine M. Gouget a signalé de l'hypertrophie des capsules surrénales, hypertrophie qui n'a été trouvée par Ball chez aucun de ses animaux.

2°. — Étude histologique.

Les lésions de l'athérome expérimental ont été peu étudiées au point de vue histologique relativement au nombre considérable d'auteurs qui se sont occupés de la question. Parmi les travaux qui ont été publiés sur ce sujet, nous devons citer en France ceux de Gilbert et Lion, de Josué, de MM. Gouget et Loeper, de Pic et Bonnamour, de Ball ; à l'étranger ceux de Scheidemandel, Külbs, Lissauer, Orlowsky, Klotz, pour ne citer que les plus importants.

Josué et Loeper sont les premiers qui ont donné une description histologique complète de l'aorte normale et de l'aorte athéromateuse du lapin ; d'après le premier auteur, ce vaisseau dont la paroi est relativement mince, présente comme celui de l'homme, trois tuniques : la tunique interne, si mince que l'endothélium semble reposer directement sur la couche sous-jacente, la limitante élastique interne, alors que chez l'homme l'endartère est formé par une couche épaisse

musculo-élastique. La tunique moyenne à laquelle est rattachée la limitante élastique interne est formée de lamelles élastiques plus ondulées que chez l'homme, unies par des fibrilles formant un réticulum dans les mailles duquel on trouve des fibres musculaires lisses : enfin la tunique adventice.

Sur les coupes d'aortes athéromateuses colorées par la méthode d'Unna ou de Weigert et l'hématéine-éosine on constate que les altérations portent sur la tunique moyenne pour les uns, sur l'endartère pour les autres.

a). — *Lésions de l'endartère.* — La tunique interne paraît épaissie au niveau des parties malades : pour Josué cet épaississement est dû à une hyperplasie du tissu élastique dont les fibrilles néoformées, ondulées et plissées ou étalées et tassées les unes contre les autres semblent provenir des lames élastiques de la tunique moyenne et contiennent des cellules musculaires lisses très abondantes. MM. Gouget, Boveri, Ball ont aussi noté cette hyperplasie de l'endartère qui n'est que secondaire aux lésions de la tunique moyenne pour Klotz et siégerait soit au niveau de l'assise musculo-élastique soit dans le tissu sous-endothélial quand elle existe. D'après Pearce et Stauton, cet épaississement de la tunique interne ne se voit que chez les animaux traités pendant sept à huit semaines chez lesquels elle arrive à former le quart ou la moitié de l'épaisseur totale de la paroi du vaisseau, c'est un processus de réparation. Les fibres élastiques perdent leurs ondulations et se fragmentent. Orlowsky signale au niveau de l'endartère une infiltration d'éléments lymphoïdes

siègeant en regard des plaques calcifiées de la tunique moyenne, l'endothélium est quelquefois mortifié et la tunique interne est dans certains cas quelquefois détruite de telle sorte que la paroi interne est constituée par la plaque calcaire.

Pour d'autres auteurs cette paroi du vaisseau ne présente aucune altération ou fort peu (Ziegler, Loeper).

b). — *Lésions de la tunique moyenne.* — Les altérations de la tunique moyenne siègent au niveau des fibres élastiques et des cellules musculaires : ce n'est que secondairement qu'apparaît le processus de calcification. Les auteurs ne sont pas d'accord pour savoir si la lésion primordiale débute par les fibres élastiques ou par les fibres musculaires. Pic et Bonnamour insistent sur l'altération primitive des fibres élastiques qui se fragmentent bien avant l'apparition de la plaque calcaire ; ces lésions sont constatées loin des endroits où se développe la calcification, ce qui semblerait indiquer qu'elles résultent des modifications mécaniques que l'on a fait subir au vaisseau. Si l'on obtient que des lésions athéromateuses celà est dû pour ces auteurs à ce que l'on emploie des lapins jeunes dont les organes sont sains et à ce que c'est l'aorte qui subit toutes les modifications de la pression. Ces lésions du tissu élastique ne sont pas du reste un fait nouveau, elles ont déjà été signalées chez l'homme par un certain nombre d'auteurs, Lancereaux, Jores, Dmitrijieff : c'est Josué qui les a montrées comme début de l'athérome expérimental, voilà la description qu'il en donne : « Les fibres élastiques sont granuleuses, mal colorées, quelques-

unes finissent même par disparaître; elles sont rigides et amincies et des fibrilles s'en détachent qui se perdent dans les parties voisines altérées. »

Pour d'autres auteurs, Pearce et Stauton, les lésions de la tunique moyenne apparaissent au bout de quinze jours, elles débutent par les cellules musculaires qui deviennent granuleuses puis atteignent les fibres élastiques qui perdent leurs ondulations, s'allongent et paraissent même en certains endroits fusionnées les unes avec les autres ; enfin elles se fragmentent laissant entre elles des intervalles où au bout de quarante jours environ va commencer la calcification de la tunique moyenne. Ces cellules musculaires dégénérées présentent après coloration à l'hématéine et l'éosine orange un protoplasma gonflé, œdémateux, prenant peu les colorants, ayant souvent un aspect aréolaire et montrant dans quelques cas de la dégénérescence graisseuse.

Les noyaux sont allongés, tuméfiés, ont l'aspect des noyaux des cellules cartilagineuses donnant au microscope l'aspect de « plaques cartilaginiformes » semblables à celles de l'athérome humain. Cette transformation chondroïde et les foyers calcaires siègent pour Josué au milieu du tissu élastique et des cellules musculaires de la tunique moyenne. Pour Boveri, Klotz, la nécrose des cellules musculaires et des fibres élastiques de la tunique moyenne se fait par un processus de dégénérescence graisseuse auquel fait suite la calcification. Ce foyer de dégénérescence calcaire se présente au microscope sous forme d'une bande plus ou moins longue occupant la tunique moyenne et qui après décalcifica-

tion et coloration à l'hématéine-éosine apparaît sous forme d'une masse homogène teintée en bleu sans noyaux colorables.

c). — *Lésions de la tunique adventice.* — Pour la majorité des auteurs elle ne présente aucune lésion (Josué, Külbs, Lissauer,) : Orlowsky a noté une infiltration d'éléments lymphoïdes à la hauteur des foyers de dégénérescence de la tunique moyenne.

d). — *Lésions des vasa-vasorum.* — Contrairement à l'opinion générale admise qu'ils ne présentent aucune modification, Orlowsky d'accord sur ce point avec Hippolyte Martin et Lewaschev a montré que leur endothélium est hypertrophié et hyperplasié. La lumière du vaisseau est rétrécie et quelquefois complètement oblitérée.

Telles sont les lésions qui caractérisent histologiquement l'athérome expérimental : sont-elles identiques à celles que l'on rencontre chez l'homme ou bien a-t-on affaire à une affection *sui generis* ne présentant que quelques ressemblances avec l'athérome humain ? Un certain nombre d'auteurs admettent l'identité absolue des lésions humaines et expérimentales.

Gilbert et Lion qui les premiers ont obtenu de l'athérome expérimental écrivent que «les lésions se présentent avec des caractères qui permettent très légitimement de les raprocher au triple point de vue topographique, macroscopique et histologique de l'athérome artériel tel qu'on le rencontre habituellement chez l'homme». Pour Josué, M. Gouget et un certain nombre d'autres auteurs (Boveri, Pearce et Stauton, Rzent-

kowski, Braun) les lésions d'artérite chronique expérimentale du lapin présentent tous les caractères essentiels de l'athérome humain à une exception près, la bouillie athéromateuse. Si l'on veut voir dans cette lésion la caractéristique de l'athérome au sens étymologique du mot, on ne peut évidemment admettre une identification des altérations expérimentales et humaines : mais actuellement on est d'accord pour ne pas considérer cette lésion comme caractéristique de l'athérome car bien des plaques d'artérite chronique ne présentent pas de bouillie athéromateuse et tous les auteurs les rattachent à l'athérome. Toutes les autres lésions qui caractérisent l'athérome humain, la dégénérescence hyaline, la calcification et la destruction des fibres musculaires et élastiques se retrouvent dans l'aortite chronique expérimentale et, d'autre part, le fait que ces lésions ont leur maximum dans la tunique moyenne n'est nullement en opposition avec ce que nous savons de l'athérome et de l'artério-sclérose humaine surtout depuis les recherches de Pic et Bonnamour. Pour ces auteurs la lésion artérielle siège chez l'animal comme chez l'homme dans le tissu élastique et musculaire ; elle débute par les fibres élastiques déterminant, suivant l'expression de Coplin, une « élastico-malacie ». Cette lésion primitive de la fibre élastique serait d'après ces auteurs suffisante pour amener la sclérose et secondairement la dégénérescence siégeant toujours en plein tissu élastique. En outre, l'absence de la bouillie athéromateuse chez l'animal peut s'expliquer suffisamment soit par la différence de réaction entre le sujet en

expérience et l'homme, soit par les différences qui existent entre les conditions de l'expérimentation et celles de la pathologie humaine quant à la dose et à la durée d'action des agents nocifs. Enfin on trouve chez l'animal des lésions d'artério-sclérose viscérale, de l'hypertrophie cardiaque, lésions absolument semblables à celles que l'on observe chez l'homme. D'après Josué, si chez l'homme le foyer calcaire siège dans la partie profonde de la tunique interne et chez l'animal dans le mésartère, ce sont des différences qui tiennent à la distinction un peu factice de la paroi de l'artère en tuniques: la limitante élastique interne pouvant en réalité être rattachée aussi bien à la tunique interne qu'à la tunique moyenne.

Cette manière de voir est combattue par MM. Loeper et Ball en France, Klotz en Amérique, Orlowsky en Russie, et la majorité des auteurs allemands, Marchand, Scheidemandel, Hédinger, Lissauer, Erb Junior, Stürli, qui en font une artério-nécrose, maladie artérielle caractérisée histologiquement par une calcification de la tunique moyenne identique à celle qu'ont décrite Monckeberg et Marchand sur les grosses artères périphériques des membres de l'homme et Loeper sur celles du cerveau et l'aorte. D'autres la comparent à l'artérite syphilitique ou encore à l'angio-sclérose dite névropathique. Tous ces auteurs basent leur opinion sur ce fait que la lésion expérimentale se développe presque exclusivement dans la tunique moyenne dont elle frappe les éléments musculaires et élastiques, l'endartère conservant son intégrité presque toute entière

alors que chez l'homme la lésion primitive apparaît au niveau de l'endartère et se propage plus ou moins à la tunique moyenne.

En somme, des deux théories en présence : la première admet l'identité absolue des lésions dans les deux cas, la seconde en fait une calcification de la tunique moyenne présentant de nombreuses ressemblances avec l'athérome humain. La question n'est donc pas encore actuellement résolue.

Les lésions de l'athérome expérimental sont-elles identiques à celles de l'athérome spontané des animaux ? Ball qui en a fait une étude histologique très complète conclut de ses recherches que c'est celui du cheval qui rappelle le mieux l'athérome de l'homme au double point de vue macroscopique et histologique, ce qui le distingue des lésions obtenues expérimentalement : quant à l'athérome de la vache il présente des caractères qui le différencient de celui de l'homme et du cheval et permettent de le rapprocher de l'athérome expérimental.

CHAPITRE IV

PATHOGÉNIE

Le mécanisme par lequel les différents facteurs étiologiques produisent des lésions artérielles de l'athérome et de l'artério-sclérose est très discuté. Bien que nous n'ayons à nous occuper ici que des altérations produites expérimentalement, nous donnerons un aperçu des différentes théories pathogéniques par lesquelles on a cherché à expliquer la production de l'athérome humain : les uns avec Monro, Broussais, Rayer et Bouillaud, Virchow, Lancereaux pensaient que l'athérome était une inflammation primitive des artères, les autres avec Laënnec. Andral, Cornil, et Ranvier admettaient au début un processus de nécrobiose. Enfin une troisième théorie se rapproche par quelques points de la précédente c'est la théorie dystrophique : elle est due à Hippolyte Martin qui admet comme cause de l'artério-sclérose l'endartérite proliférative des vasa-vasorum, inconstante pour Brault. Cette manière de voir a trouvé de rares défenseurs : Lewaschev, plus récemment Erb Junior, Lissauer, Ziegler et enfin Orlowsky. Ce dernier auteur conclut de ses recherches que sous l'influence des substances

qui produisent l'hypertension sanguine les vasa-vasorum sont les premiers atteints : leur paroi dégénère, leur endothélium prolifère jusqu'à oblitérer complètement le vaisseau dans certains cas. Il s'ensuit que la nutrition des parois artérielles est défectueuse, d'où dégénérescence et dépôt de substance calcaire au niveau des points lésés : cette calcification se produit très rapidement chez les herbivores, comme l'ont montré Hansemann, MM. Loeper et Boveri. A l'heure actuelle, deux théories principales sont en présence : l'une purement mécanique, l'autre toxique.

La première est due à Senhouses Kirkes qui entrevit le premier la notion de l'hypertension, établie ensuite par Traube, puis soutenue par Huchard, Vaquez. C'est Huchard qui eut le mérite d'en décrire les manifestations cliniques qu'il groupa en un syndrome se trouvant à l'origine des lésions artérielles. Quant à la théorie toxique elle avait peu de partisans.

La question de l'athérome artériel était un peu délaissée lorsque les recherches expérimentales de Josué vinrent la remettre à l'ordre du jour. Depuis ce moment la médecine expérimentale s'est attachée à reproduire les lésions athéromateuses, espérant en élucider leur pathogénie. Les résultats obtenus n'ont pas encore permis de trancher la question, et pour expliquer la genèse des lésions expérimentales deux théories sont toujours en présence, l'une mécanique, l'autre toxique.

La substance employée par les premiers expérimentateurs fut l'adrénaline, avec laquelle on reproduit à peu près à coup sûr l'athérome expérimental. L'adré-

naline étant une substance hypertensive, Josué, Pic et Bonnamour, Feuillié en France, Külbs, Rzentkowski, Scheidemandel, Miller à l'étranger ont admis l'action exclusive de l'hypertension. Frappés de la facilité et de la rapidité avec laquelle l'adrénaline détermine l'athérome expérimental et de leur insuccès à l'obtenir avec d'autres substances hypertensives, quelques-uns d'entre eux se sont demandés si l'adrénaline avait une nocivité spécifique élective, pour les parois des grosses artères, nocivité qui déterminerait des lésions athéromateuses.

Cette hypothèse est tombée d'elle-même en présence des résultats obtenus avec d'autres substances hypertensives. Tous les expérimentateurs qui se sont ralliés à la théorie mécanique admettent que les altérations aortiques expérimentales sont simplement la conséquence de l'hypertension produite par l'action de diverses substances hypertensives dont le type est l'adrénaline.

En effet, Josué mesurant la tension artérielle chez ses lapins avait noté une élévation notable puisqu'au lieu de 90 millimètres de mercure il avait trouvé 120 à 130 millimètres après 112 injections d'adrénaline, 130 millimètres chez un autre animal après 40 injections et 110 chez un troisième après 29 injections : pour cet auteur l'hypertension est due à la vaso-constriction périphérique qui ne dépend pas des centres sympathiques comme il l'a démontré expérimentalement.

Carrel et Guthrie élevant mécaniquement la tension sanguine pensent que l'artério-sclérose est le résultat

de l'hypertension tandis que l'athérome est due à l'influence exclusive des agents toxiques. Pic et Bonnamour, Feuillié, n'obtenant des lésions qu'avec des substances agissant sur la pression artérielle estiment que la plupart des procédés qui permettent d'obtenir de l'athérome produisent des modifications de la tension sanguine : c'est ainsi qu'ils expliquent le rôle étiologique des intoxications, des toxines microbiennes et enfin des sections nerveuses dont l'action sur la pression est très variable.

Ces nouvelles données expérimentales montrant le rôle hypertensif et vaso-constricteur d'un certain nombre de substances dont la plus importante est l'adrénaline devenue « l'agent type de l'athérome expérimental », et l'examen de capsules surrénales de malades athéromateux, ont permis à Josué d'émettre l'origine surrénale de ces lésions. Certains faits venaient à l'appui de cette manière de voir : M. Gouget avait noté chez un lapin intoxiqué par le plomb des lésions d'athérome et une hypertrophie considérable des capsules surrénales. Bernard et Bigart avaient montré que les lésions de ces organes sont constantes dans un certain nombre d'intoxications expérimentales, saturnine ou autres, lésions qui traduisent leur hypéractivité fonctionnelle « l'hyperépinéphrie ». Des lésions identiques allant de l'hyperplasie nodulaire au véritable adénome ont été signalées par MM. Letulle, Oppenheim, Vaquez, Aubertin et Ambard, Vidal et Boidin à l'examen histologique de surrénales d'un certain nombre de sujets ayant présenté pendant la vie le syndrome de l'hyper-

tension. Enfin Césari et Panisset ont constaté chez des bovidés plusieurs cas d'athérome aortique dont un « avec athérome de la veine cave strictement limité à l'embouchure de la veine surrénale ».

S'appuyant sur ces différentes données cliniques et expérimentales un certain nombre d'auteurs en ont conclu que les infections et les intoxications, les diverses causes physiques et nerveuses agiraient d'une façon indirecte en déterminant d'abord la suractivité des capsules surrénales. Cette hyperépinéphrie amènerait une auto-intoxication qui serait la cause de l'hypertension se traduisant cliniquement par son syndrome et anatomiquement par l'athérome ; c'est-à-dire que la filiation des faits serait la suivante : hypertrophie des capsules surrénales, hyperfonction et hypersécrétion d'adrénation, hypertension, athérome artériel.

On a tout d'abord objecté à cette théorie que l'hyperplasie surrénale qui peut se voir dans d'autres affections est inconstante dans l'athérome, n'a jamais été constatée qu'au niveau de la substance corticale qui a un rôle toxique et que dans la substance médullaire qui seule contient le principe vaso-constricteur on n'a jamais pu remarquer les mêmes caractères anatomiques. Il faudrait donc considérer cette hyperplasie comme une lésion secondaire. De plus, l'hypertension est un phénomène qui fait défaut dans bien des cas de sclérose artérielle, c'est ce qui a permis à certains auteurs de penser qu'elle était le résultat des altérations vasculaires.

Toutes ces objections ont donné naissance à la

seconde théorie qui a pour partisans M. Loeper et la plupart des auteurs étrangers, Stürli, Hédinger, Léo Loeb et Fleischer, Klotz, etc. L'adrénaline et les autres substances vaso-toniques agiraient directement sur les parois artérielles, ce seraient des poisons à action élective qui léseraient soit les fibres musculaires (Loeper, Klotz, Fischer, Stürli), soit les fibres élastiques de la tunique moyenne. A l'appui de cette théorie il faut citer les expériences de Braun, de Klotz qui injectant avec de l'adrénaline du nitrite d'amyle ou de la trinitrine de façon à diminuer la pression sanguine ont obtenu quand même des lésions athéromateuses ; Mironescu injectant de l'adrénaline et une substance hypotensive, l'euthalmine, obtient des lésions plus accusées que par l'action de l'adrénaline seule. Biland, d'autre part, mesurant la pression chez ses animaux a constaté que l'hypertension n'est que passagère après l'injection d'adrénaline et qu'il n'y a pas de relation entre l'élévation de la pression et le degré des lésions artérielles.

Il faudrait donc considérer l'athérome et l'artériosclérose comme le résultat d'irritations toxiques lentes ou prolongées du tissu vasculaire, dues à des poisons artériels dont les uns auraient une action sclérosante, les autres une action calcifiante.

Telles sont les deux théories qui ont été émises pour expliquer la pathogénie de l'athérome et de l'artériosclérose. Faut-il admettre le rôle exclusif de l'hypertension ou celui de l'intoxication ? Ou bien faut-il être éclectique et penser à l'influence combinée des deux facteurs, le premier favorisant par des poussées brus-

ques et répétées la localisation et l'action des poisons artériels.

Mais quelle que soit la théorie que l'on admette il faut aire entrer en ligne de compte un certain nombre de causes qui prédisposent l'animal en expérience à l'action des différents facteurs étiologiques : parmi ces causes les plus importantes paraissent être l'âge, le le sexe mâle, l'alimentation riche en sels calcaires, la grossesse, et enfin certaines conditions individuelles

CHAPITRE V

ESSAI THÉRAPEUTIQUE

Depuis longtemps toutes les substances médicamenteuses douées de propriétés hypotensives, les composés iodiques et notamment les iodures, puis le nitrite d'amyle, la thyroïdine, la trinitrine ont joué un rôle prépondérant dans le traitement de l'athérome et de l'artério-sclérose. Cette action thérapeutique des iodures a été diversement interprétée par les différents auteurs ; admise avec plus ou moins de restriction par les uns, elle était au contraire contestée par les autres.

La pathologie expérimentale a essayé ces derniers temps de trancher la question , de nombreux travaux ont été publiés surtout en Allemagne, mais les résultats obtenus sont contradictoires. En effet, tandis que von Korányi, Boveri, Cummius et Stout concluaient à l'action empêchante des iodures sur le développement des lésions athéromateuses produites par l'adrénaline, Biland, Loeb et Fleischer, Kalamkarov, Klieneberger ob-

tenaient des résultats contraires, Braun, Boveri avec le nitrite d'amyle et la thyroïdine, Klotz avec la trinitrine ne furent pas plus heureux.

1° — Adrénaline et préparations iodées.

Von Korányi le premier a étudié l'action de l'iode sur les lésions aortiques produites par l'adrénaline, il publie, au mois d'avril 1906, le résultat de ses expériences. Elles portaient sur 23 lapins qui reçurent tous les deux ou quatre jours une injection intra-veineuse de 0 cc. 15 de la solution d'adrénaline Parke, Davis et C^ie^ ou Richter ; 17 de ses animaux furent nourris avec de l'avoine, les 6 autres avec des navets. Ces derniers maigrirent d'une façon étonnante mais ils supportèrent plus longtemps que les autres le traitement de l'adrénaline. Sur ces 23 animaux 11 reçurent en outre après chaque injection d'adrénaline, une injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes et dans trois cas de 3 centimètres cubes d'iodipine à 10 0/0. L'auteur sacrifiait en même temps deux animaux, l'un traité par l'iodipine et l'adrénaline, et l'autre traité uniquement par l'adrénaline : animaux qui avaient reçu le même nombre d'injections d'adrénaline et la même nourriture.

Ses expériences sont résumées dans le tableau suivant:

Animaux traités par l'adrénaline et l'iodipine		*Animaux témoins traités par l'adrénaline seule*	
NOMBRE D'INJECTIONS	État de l'aorte	NOMBRE D'INJECTIONS	État de l'aorte
12	Normale.	12	Nombreux anévrysmes.
12	id.	12	Lésions insignifiantes.
10	id.	10	Nombreux anévrysmes.
10	id.	10	3 à 4 petites plaques.
8	id.	8	3 petites plaques.
11	3 à 4 petites plaques.	11	4 petites plaques.
9	3 grosses plaques (1).	9	4 à 5 grosses plaques.
10	Normale.	10	3 plaques très grandes.
10	id.	10	7 ou 8 grosses plaques.
21	id.	13	Grande excavation.
15	id.	15	4 grosses plaques.
17	2 petites plaques.	17	Aorte très dilatée, paroi très altérée.

D'après cet auteur l'athérome produit par l'adrénaline peut être combattu d'une manière efficace par les injections simultanées d'un médicament iodé.

Au mois de mai de la même année le résultat des expériences de von A. Korányi fut confirmé par Boveri qui injectait tous les jours par la voie endo-veineuse à quatre gros lapins une dose de 0 milligr. 1 d'adrénaline Takamine: le jour intermédiaire il leur faisait une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube d'iodipine à 25 0/0. Cinq animaux traités seulement par l'adrénaline servirent de témoins.

Cet auteur pense comme Korányi que le traitement iodé exerce une action empêchante sur le développe-

1. Lapine grosse dont l'amaigrissement a été plus marqué que celui des autres animaux.

ment de l'athérome par l'adrénaline sans qu'il soit besoin d'employer des doses aussi fortes que celles dont s'est servi cet auteur.

I	Numéros des lapins	Nombre d'injections d'adrénaline	Nombre d'injections d'iodipine	ÉTAT DE L'AORTE
Animaux traités par adrénaline et iodipine.	I	5	6	Normale.
	II	15	13	Faible épaississement.
	III	15	12	Léger athérome.
	IV	16	14	2 petites plaques.
II *Animaux témoins traités par adrénaline seule.*	V	14		Normale.
	VI	16		Léger athérome.
	VII	17		Gros athérome. Anévrysme.
	VIII	20		Gros athérome.
	IX	21		Gros athérome. Anévrysme.

A peu près à la même époque parurent les travaux de Biland, Cummius et Stout qui étudient l'action de l'iodure de potassium sur les injections d'adrénaline. Biland soumet ses animaux simultanément à des injections intra-veineuses de suprarénine hypochlorique au 1/1000 et à des injections sous-cutanées d'iodure de potassium. Ses expériences portèrent sur huit lapins, il obtint par cette méthode des lésions beaucoup plus accusées que chez ceux qu'il avait traités seulement par les injections de suprarénine: trois de ses animaux (n^{os} 13, 14, 15) présentaient les lésions les plus accentuées que l'on puisse observer.

Les expériences de cet auteur sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau

Numéros des lapins	NOMBRE D'INJECTIONS DE SUPRARÉNINE	Dose de suprarénine par injection	Nombre d'injections de KI	Dose de KI par injection	SURVIE	État de l'aorte
11	55	0 milligr. 1 à 0 milligr. 7	55	0 gr. 1 à 0 gr. 3	8 semaines	Nécrose de l'aorte ascendante. Plaques calcaires de l'aorte thoracique et abdominale.
12	30	0 milligr. 3 à 0 milligr. 5	30	0 gr. 3	5 semaines	Aorte normale.
13	56	0 milligr. 3 à 0 milligr. 7	56	0 gr. 3 à 1 gr.	5 id. $^1/_2$	Gros athérome de toute l'aorte. Plaques calcaires. Anévrysmes.
14	60	0 milligr. 1 à r.	60	0 gr. 6 à 2 gr.	10 semaines	Lésions considérables de l'aorte. Anévr mes. Petit ification s carotides.
15	13	0 milligr. 1	13	0 gr. 1	13 jours	Grosses lésions de la crosse, des iliaques, sous-clavières, carotides. Anévrysmes.
16	45	0 milligr. 3 à 0 milligr. 1	45	0 gr. 3 à 0 gr. 6	7 semaines	Petites plaques sur la crosse et l'aorte thoracique.
17	58	0 millig. 05 à 0 milligr. 7	58	0 gr. 7 à 1 gr. 5	»	Gros athérome thoracique et abdominal.
18	58	0 milligr. 07 à 0 milligr. 8	58	0 gr. 5 à 1 gr. 5	9 semaines	Aorte normale.

Taylor Cummius et Stout soumettaient leurs animaux à des injections d'adrénaline Parke Davis et d'une solution de KI ; ils les nourrissaient tous avec de l'avoine et des légumes.

Des animaux de la première série au nombre de 5, les nos 1 et 2 ne reçurent que de l'adrénaline et servirent de témoins, les autres nos 3, 4, 5 tous les deux jours une injection de 0 cc. 1 d'adrénaline, dose qui fut élevée graduellement jusqu'à 0 cc. 5 et pour l'un d'eux jusqu'à 6 cc. 4, plus une injection de KI élevée progressivement de 0 gr. 12 à 0 gr. 23. Les résultats notés à l'autopsie furent négatifs.

Les lapins de la deuxième série reçurent tous deux fois par semaine une injection intra-veineuse de 0 cc. 1 d'adrénaline augmentée d'autant toutes les semaines et du KI en injection ou en ingestion à la dose de 0 gr. 012 augmentée de la même façon. Les nos 1 et 2 ne reçurent que de l'adrénaline et servirent de témoins : le premier succomba rapidement après 10 injections soit 3 cc. 1, il présentait une petite plaque d'athérome au niveau de la crosse, quant au second, il mourut après 13 injections, soit 5 cc. 5, il avait des lésions plus étendues. Les nos 3 et 4 furent traités de suite simultanément par l'adrénaline et le KI ; ils moururent après avoir reçu 13 injections, soit 5 cc. 5 d'adrénaline et 0 cc. 73 de KI. Leurs aortes ne montraient aucune lésion visible soit à l'œil nu soit au microscope. Les nos 5 et 6 eurent 22 injections d'adrénaline, soit 18 cc. 1, le traitement ioduré fut institué seulement après la mort des témoins : commencé à la dose de 0 gr. 024 et augmenté progressive-

ment, la dose totale de KI fut de 1 gr. 5 en 9 injections. On remarquait plusieurs petites plaques d'athérome des valvules aortiques à la bifurcation du vaisseau.

Ces auteurs concluent de leurs recherches que le traitement ioduré exerce une action préventive sur le développement des lésions athéromateuses lorsqu'il est institué en même temps que les injections d'adrénaline ainsi que le montrent les expériences 3 et 4 de la deuxième série, traitement qui est impuissant au contraire lorsqu'il n'intervient qu'un temps plus ou moins long après le début des injections d'adrénaline comme dans les expériences 5 et 6 de la deuxième série.

En 1907, Loeb et Fleischer, Kalamkarov et tout récemment Klieneberger publient les résultats de leurs travaux qui confirment ceux de Biland. Au mois de janvier, von Korányi et Schranck, à la suite de la communication de Biland, soumirent des lapins simultanément à des injections intra-veineuses d'adrénaline et à des injections sous-cutanées d'huile de Sésame ; ils obtiennent des résultats semblables à ceux qu'ils avaient signalés avec l'iodipine et en tirent cette conclusion que l'efficacité de l'iodipine dépend non de l'iode mais de l'huile qu'elle contient.

Loeb et Fleischer ont étudié sur 90 lapins traités par des injections d'adrénaline l'action de l'iodipine, du KI, du bromipine, du sulfocyanure de potassium qui d'après Pauli serait plus actif que le KI au point de vue thérapeutique : voici les résultats obtenus par ces auteurs ;

Les animaux furent injectés tous les deux jours ; la

quantité d'adrénaline Parke Davis donnée à chaque injection variant entre 0 cc. 1 et 0 cc. 3.

Première série.

1° *Expériences de contrôle.*

Portent sur onze lapins : huit présentent des lésions aortiques, trois ont des aortes normales.

2° *Injections simultanées d'adrénaline et d'iodipine.*

a). — Quatre lapins traités simultanément par injections sous-cutanées de 2 centimètres cubes d'iodipine et injections intraveineuses d'adrénaline : trois présentaient des altérations aortiques, le quatrième était normal.

b). — Six lapins traités par de plus fortes doses d'iodipine, 5 centimètres cubes ou un peu plus, injections sous-cutanées, présentaient tous des altérations aortiques.

Ainsi sur dix animaux traités simultanément par l'adrénaline et l'iodipine un seul ne présentait pas de lésions.

3° *Injections simultanées d'adrénaline, d'iodipine et de KI.*

Six lapins qui avaient reçu 3 centimètres cubes d'iodipine et tous les deux jours une dose de KI élevée graduellement de 0 cc. 1 à 0 cc. 2 avaient tous l'aorte normale.

4° *Adrénaline et injections sous-cutanées de bromipine.*

(*a*). — Douze lapins reçurent simultanément avec chaque injection d'adrénaline une injection sous-cutanée de bromipine de

2 centimètres cubes. Huit animaux montraient une aorte altérée, trois autres ne présentaient aucune lésion, un avait des lésions douteuses.

(*b*). — Six lapins reçurent simultanément avec l'injection d'adrénaline 1/2 centimètre cube de bromipine sous la peau : quatre avaient l'aorte lésée.

Ainsi sur 18 animaux traités par les injections simultanées de bromipine et d'adrénaline, 12 seulement présentèrent des lésions athéromateuses.

5° *Injections simultanées d'adrénaline et de sulfocyanure de potassium.*

(*a*). — Onze lapins traités par l'injection sous-cutanée ou intra-veineuse de 0 cc.1 d'une solution de KCNS à 5 0/0 : cinq présentaient des lésions aortiques, cinq avaient une aorte normale, un était douteux.

(*b*). — Six lapins injectés avec 0 cc. 025 de la même solution de KCNS ne présentaient aucune lésion.

Ainsi sur 19 animaux injectés simultanément avec l'adrénaline et le KCNS, 5 seulement avaient une aorte altérée.

Deuxième série

1° *Expériences de contrôle.*

Cinq lapins furent injectés tous les deux jours puis tous les jours avec une dose d'adrénaline de 0 cc. 1 à 0 cc. 3 : dans deux cas l'aorte était normale, dans deux autres cas elle était inégale, dans un autre elle était très calcifiée.

2° *Injections simultanées d'adrénaline et d'iodipine.*

Cinq lapins reçurent des injections sous-cutanées d'iodipine de 2 centimètre cube et des injections d'adrénaline de 0 cc. 1 à 0 cc. 3 : trois avaient l'aorte calcifiée, un l'aorte inégale, un l'aorte normale.

3° *Injections intra-veineuses d'adrénaline de* 0 *cc.* 1 *à* 0 *cc.* 3 *et de* KI, *de* 0 *cc.* 015 *à* 0 *cc.* 08.

Sur six lapins employés à ces expériences, quatre présentaient des calcifications plus ou moins accentuées et deux avaient une aorte irrégulière.

4° *Injections simultanées d'adrénaline de* 0 *cc.* 1 *à* 0 *cc.* 3 *et de solution de* KCNS *à* 5 0/0 *à la dose de* 0 *cc.* 1 *à* 0 *cc.* 012.

Sur dix lapins quatre avaient l'aorte calcifiée, deux l'aorte inégale et quatre ne présentaient pas de lésions.

Du résultat de leurs expériences les auteurs tirent les conclusions suivantes : les injections de différentes préparations iodées n'empêchent pas la production des altérations de l'aorte produites par l'adrénaline. De plus, si l'on emploie ces préparations à des doses plus fortes les lésions vasculaires se montrent plus intenses que dans les cas où l'adrénaline est injectée seule. Les injections de sulfocyanure de potassium exercent une action préventive mais ils estiment que le nombre de leurs expériences n'est pas suffisant pour trancher définitivement la question.

Au mois de mars de cette année, Kalamkarov publie

le résultat de recherches semblables : ses expériences portent sur deux séries de huit lapins. A la première il injectait tous les jours trois gouttes d'adrénaline Parke Davis et C^ie^ au 1/1000 ; à la deuxième, en plus de la même dose d'adrénaline il injectait chaque fois sous la peau 2 centimètres cubes d'iodipine Merck à 10 0/0. Une partie de ses animaux mourut entre la quatrième ou cinquième injection, les autres furent sacrifiés au bout d'un nombre maximum de 30 injections. Ceux de la première série ne présentaient aucune lésion tandis que trois de la deuxième série présentaient des altérations artérielles plus ou moins accentuées.

Soumettant six lapins de 1.160 grammes à 2.470 grammes à des injections intra-veineuses d'un mélange composé de 3 gouttes d'adrénaline et de 0 cc. 01 à 0 cc. 1 de solution de NaI à 2 0/0, il constate des lésions aortiques chez quatre d'entre eux : l'un de 1.160 grammes qui était mort à la cinquième injection avait des lésions très étendues disséminées sur toute la longueur de l'aorte : des cinq autres deux avaient une aorte normale.

A peu près à la même époque, Klieneberger de Kœnigsberg communique le résultat des expériences qu'il a entreprises sur des lapins avec un extrait surrénal, la « paranéphrine » qu'il emploie seule ou en combinaison avec un iodure. Ses expériences portent sur trois séries d'animaux.

a). — Première série.

1° *Paranéphrine en injections intra-veineuses de* 0cc.15 *tous les deux jours.*

Sur sept animaux six vécurent de 10 à 100 jours et reçurent de 6 à 50 injections, un seul présentait des lésions à peine grosses comme une lentille.

2° *Injections intra-veineuses de* 0cc.15 *de paranéphrine simultanément avec injections sous-cutanées de* 0cc. 15 *d'iodipine tous les deux jours.*

Sur sept lapins, six vécurent de 30 à 100 jours et reçurent de 15 à 50 injections, l'un d'eux présentait une forte artério-sclérose de l'aorte avec dépressions et plaques calcaires.

b). — Deuxième série.

1° Cinq animaux ayant reçu tous les jours puis tous les deux jours 5 centimètres cubes d'iodipine à 10 0/0 en injections et un total de 18 à 68 injections ne présentaient aucune lésion de l'aorte.

2° Cinq animaux qui reçurent de 6 à 68 injections de KI aux mêmes doses que précédemment avaient une aorte normale.

c). — Troisième série.

1° Cinq animaux ayant reçu 15 à 21 injections intra-veineuses de 0 cc. 15 de paranéphrine tous les trois jours ne présentaient pas d'athérome.

2° De cinq animaux qui reçurent simultanément 8 à 21 injections de 0 cc. 15 de paranéphrine et de 2 centimètres cubes de

KI à 26 0/0 sons la peau, un seul présentait des plaques calcifiées sur l'aorte.

3° Cinq lapins furent soumis aux mêmes doses de paranéphrine et à 2 centimètres cubes d'iodipine à 10 0/0 en injections sous-cutanées : après avoir reçu de 5 à 21 injections, deux présentèrent de nombreuses plaques calcaires.

L'auteur tire de ses expériences les conclusions suivantes :

1°. — Les préparations iodées administrées à haute dose par la voie hypodermique n'entraînent aucune lésion athéromateuse des vaisseaux.

2°. — Des injections hypodermiques de préparations iodées pratiquées en même temps que les injections intra-veineuses de paranéphrine n'entravent pas l'apparition des altérations des parois artérielles.

3°. — La paranéphrine administrée d'une façon suivie par doses de 0 cc. 15 répétées jusqu'à 20 et 30 fois n'a provoqué d'athérome que dans un petit nombre de cas.

2° — Adrénaline et substances hypotensives.

D'autres auteurs ont essayé de neutraliser l'action de l'adrénaline en employant un médicament qui abaisse la tension artérielle.

Klotz, avec la trinitrine a obtenu ainsi des altérations presque aussi étendues que dans les cas où il employait l'adrénaline seule ; Braun s'est servi du nitrite d'amyle et a noté que cette substance vaso-dilatatrice est impuissante à entraver la production de l'athérome.

Boveri expérimentant sur deux lapins qu'il traitait par les injections simultanées d'adrénaline et de nitrite d'amyle ou d'opothyroïdine obtient les résultats suivants :

1° Lapin de 2.400 grammes, reçoit en 25 jours 9 injections de 1/2 dixième de milligramme d'adrénaline Takamine et de nitrite d'amyle à la dose de 1/4 de milligramme : l'aorte dilatée présente en deux points de petites ectasies.

2° Lapin de 1.900 grammes, reçoit en 67 jours 24 injections de 1/2 dixième de milligramme d'adrénaline et de l'opothyroïdine Merck à la dose croissante de 0,001 à 0,025. A l'autopsie on notait deux petites plaques d'athérome au niveau de la portion descendante de l'aorte et deux grosses plaques au niveau de l'aorte abdominale ayant formé un anévrisme.

L'injection endo-veineuse simultanée d'adrénaline et de nitrite d'amyle qui d'après Braun élimine l'action hypertensive du poison surrénal n'empêche pas le développement de l'athérome aortique. L'action de l'opothyroïdine, substance également antagoniste, n'est pas plus favorable, on aboutit aux mêmes lésions artérielles.

Miller a publié cette année le résultat des expériences qu'il avait faites sur des lapins avec des substances susceptibles d'entraver l'action de l'adrénaline sur la tension artérielle.

Les injections simultanées d'adrénaline et d'apocodéïne ou de chrysotoxine, substances ayant le pouvoir d'abaisser la tension artérielle, n'ont pu empêcher le développement des lésions artérielles.

Les résultats qu'il obtint avec le nitrite d'amyle, la nitroglycérine et le nitrite de sodium furent plus encourageants.

Les injections intra-veineuses d'un mélange composé d'adrénaline et de nitrite d'amyle à parties égales ayant donné de l'inflammation du tissu cellulaire à ses animaux, l'auteur emploie les inhalations de nitrite d'amyle simultanément avec les injections d'adrénaline. Ses animaux sacrifiés après 25 injections et inhalations ne présentaient aucune trace de lésions aortiques et pas d'hypertrophie cardiaque.

Les résultats de cet auteur ne confirment donc pas ceux de Braun, ce qui tient peut-être à la manière d'expérimenter ; Braun injectait simultanément l'adrénaline et le nitrite d'amyle, or pour Miller l'action du poison surrénal étant plus rapide que celle du médicament, on n'observerait pas de cette façon le même abaissement de la pression artérielle qu'avec les inhalations de nitrite d'amyle.

La pathologie expérimentale n'a donc pas encore pu élucider le rôle des préparations iodées dans le traitement de l'athérome ; tous ces résultats contradictoires semblent prouver néanmoins que les iodures et les autres substances hypotensives ne sont que des médicaments palliatifs qui n'ont aucune influence sur la marche du processus de calcification et ne réussissent pas à l'entraver. Des expériences plus nombreuses pourront seules démontrer si leur action est nocive ou indifférente pour les parois artérielles.

CONCLUSIONS

1. — On peut reproduire expérimentalement chez l'animal des altérations artérielles à caractère subaigu ou chronique par:

1° Des lésions du système nerveux;

2° Des agents infectieux ;

3° Des substances toxiques diverses, presque toutes hypertensives dont le type est l'adrénaline. L'action de ces différentes substances est favorisée par certaines causes prédisposantes: l'âge, le sexe mâle, la grossesse, l'alimentation calcaire, certaines conditions individuelles.

II. — Les lésions ainsi obtenues offrent macroscopiquement les principaux caractères de l'athérome humain. Histologiquement pour les uns on peut les identifier à celles de l'homme, pour d'autres, elles représentent un type particulier de l'artérite chronique humaine (type Monckeberg des Allemands ou calcification de la tunique moyenne), pour d'autres enfin ce sont des lésions de nécrose absolument différentes de celles qu'on observe chez l'homme.

Nous considérons pour notre part qu'il n'y a pas de

différences essentielles entre ces lésions et celles de l'athérome et de l'artério-sclérose de l'homme.

III. — La pathogénie des lésions ainsi obtenues expérimentalement est très controversée:

1° Théorie mécanique: admet l'action exclusive de l'hypertension ou des variations de tension brusques et répétées;

2° Théorie toxique : incrimine l'action directe de certains poisons sur la paroi artérielle.

Dans l'état actuel de nos connaissances aucune de ces deux théories ne paraît pouvoir être admise exclusivement.

IV. — La recherche de l'influence exercée sur le développement des lésions aortiques expérimentales par les principaux médicaments employés dans le traitement de l'artério-sclérose humaine n'a abouti jusqu'à présent qu'à des résultats contradictoires.

Vu : le Président de la thèse
GILBERT

Vu : le Doyen,
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
le Vice-recteur de l'Académie,
LIARD

BIBLIOGRAPHIE

1869. Lécorché. — Les lésions athéromateuses des artères. (*Thèse d'Agrégation*, Paris.)

1876. Gergens. — Ueber die Gefanderung der Gofæsserande bei aufgehobenem tonus (*Pflügers Archiv.* 591.)

1877. De Giovanni. — Contributione alla patogenesia della endoarterite (*Ann. Univ. di. Med. é. di. cir.*)

1881. Martin (Hippolyte). — Pathogénie des lésions athéromateuses des artères. (*Revue de Médecine*, n° 1.)

Vulpian. — Revue de Médecine.

1883. Roy et Adami. — Britisch medical journal.

Lewaschev. — Recherches expérimentales sur l'influence du système nerveux sur la production des lésions vasculaires. (*Archiv. für pathol. Anat. und physiol. und klinisch. médicin. — Rev. des Sciences médicales*, 1884.)

1885. Lewaschev. — *Archives slaves de Biologie.*

1886. Schnell. — Lésions cardio-vasculaires d'origine nerveuse. *Thèse Paris.*

1888. Adami et Roy. — Association médicale britannique de Glascow, 7 août.

Albertoni et Pisenti. — *Centralblatt f. die. Medic. Wissenschaften*, n° 21.

Thoma. — Ueber die Abhangigkeit der Bindegewebs neubildung (*Archiv. für path. anat. und physiol. — Revue des Sciences médicales*).

1889. Gilbert et Lion. — Artérites infectieuses et expérimentales (*Soc. de Biol.*, 12 oct.)

1890. G. Lion. — Essai sur la nature des endocardites aiguës. *Thèse Paris.*

1891. — Boy-Tessier. — Pathogénie des artérites. Congrès de Marseille.

1893. Thérèse. — Étude anatomo-pathologique et expérimentale des artérites consécutives aux maladies infectieuses. *Thèse Paris.*

1894. Crocq. — Contribution à l'étude expérimentale des artérites infectieuses (*Arch. de méd. exper.*, t. VI, p. 583.)

Léger. — Contribution à l'étude des artères séniles normales. *Thèse Montpellier.*

1895. Glucinsky. — *Wiener klin. Wochens.*

Pernice. — Ricerche intorno alla etiologia dell'arterite. Arterite sperimentale di origina microbica. (*Atti del R. Acad. delle scienze med. in Palermo. Rev. des Sciences médicales*, t. XLVII, p. 50.)

1897. Boinet et Romary. — Recherches expérimentales sur les aortites. (*Arch. de méd. exp.*, n° 5.)

Brault. — Les artérites, leur rôle en pathologie (*Collection Léauté*).

Dmitrijieff. — L'altération du tissu élastique dans les parois artérielles au cours de l'artério-sclérose. (*Beitræge zur pathol anat. und zur allg. path.*, p. 207.)

Gottlieb. — *Archiv. für exp. pathol. und pharmac.*

Mollard et Regaud. — Athérome de l'aorte chez les animaux soumis à l'intoxication diphtérique (*Soc. de Biol.*, 17 juill.)

1902. Adler. — Remarks on artériosclerosis (*Journal of the Med. Researches*, p. 721).

Batelli. — Toxicité de l'adrénaline en injection intra-veineuse (*Soc. de Biol.*, p. 1247).

Bernard et Bigart. — Étude anatomo-pathologique des apsules surrénales dans quelques intoxications expérimentales (*Soc. de Biol.*, 8 nov., *Journal de Physio. et Patho. générale*).

Bouchard et Claude. — Recherches expérimentales sur l'adrénaline (*Compte rendu de la Société des Sciences*, 1er déc.)

Dor. — Capsules surrénales et adrénaline (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*).

Zoege von Manteuffel. — Ueber die Wirkung der Kalte auf einige Kœrpergewebe (*Centralblatt fur chirurgie*, p. 65-68).

1903. Gouget. — Saturnisme expérimental (*Soc. de Biol.*, 19 déc).

O. Josué. — Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. (*Soc. de Biol.*, 14 nov., *Presse Méd.*, n° 92).

— La vaso-constriction déterminée par l'adrénaline n'est pas due aux centres sympathiques (*Soc. de Biol.*, 10 janv.).

Jores. — Wesen und Entwicklung der Artériosclérose (Wiesbaden).

Gilbert et Lion. — Note sur l'athérome artériel expérimenta (*Soc. de Biol.*, 21 nov.).

Livon. — *Soc. de Biol.*, 17 fév.

Loeper. — Action de l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire et sur la capsule surrénale (*Soc. de Biol.*, 21 nov.).

Monckeberg. — Ueber die reine Mediaverkalkung der Extremitætenarterien und ihr verhalten zur arteriosclerose (*Virchows Arch.*, p. 141).

Sumikava. — Ein beitrag zur genese der Arterio-sclerose (*Beitrage zur path. anat. und zur allg. path.*, p. 245-252).

1904. Albarède. — *Thèse de Toulouse.*

Aubertin et Ambard. — Lésions des capsules surrénales dans les néphrites avec hypertension (*Soc. Méd. des Hôp.* Paris, 25 fév.).

Baylac et Albarède. — Recherches expérimentales sur l'athérome de l'aorte consécutif à l'action de l'adrénaline (*Soc. de Biol.*, 24 déc.).

Bernard et Bigart. — Suractivité fonctionnelle des glandes surrénales dans l'intoxication saturnine expérimentale (*Soc. de Biol.*, 16 janv.).

Erb. (Junior). — Uber experimentelle erzeugte arterienerkrankung bei Kaninchen. (*Verhandlung der 21° Kongr. f. innere. med. Leipsig*, p. 110-112, 1 pl.).

A. Gilbert et G. Lion. — Note sur l'athérome expérimental (*Arch. de Méd. exp. et d'A. patho.*, n° 1).

O. Josué. — Les lésions du tissu élastique des artères dans l'athérome (*Soc. de Biol.*, 10 déc.).

— Athérome artériel et artério-sclérose (*Presse Méd.*, n°36).

— Pathogénie de l'athérome artériel (*Congrès français de Méd.*, 7e session, *Tribune Méd.*, 5 nov.).

— Les capsules surrénales dans trois cas d'athérome artériel (*Soc. Méd. des Hôp.*, 25 fév.).

— Capsules surrénales hypertension athérome (*Soc. Méd. des Hôp.*, 12 fév.).

Josserand. — Contribution à l'étude physiologique de l'adrénaline.(*Thèse Paris*).

Lesage. — *Société de Biologie*, 16, 23, 30 avril et 7, 14 mai.

Livon. — *Société de Biologie*, 19 janvier, 15 mars, 18 juin.

Lœper et Crouzon. — Action de l'adrénaline sur le sang (*Soc de Biol.*, 14 nov., *Archiv. de Méd.* exp., p. 83).

Lortat-Jacob et Sabaréanu. — Pathogénie de l'athérome artériel et thyroïdectomie (*Soc. de Biol.*, 19 nov.).

Neujean. — Étude expérimentale de l'adrénaline (*Archiv. de Pharmaco-dynamie*, t. XIII).

Prouchinsky. — Action de l'adrénaline sur l'appareil respiratoire (*Journal de Physiol. et Path. génér.*, 15 nov.).

Rosenblatt et von Eiselberg. — Traité de physiologie Morat et Doyon (Tome I, p. 482).

Von Rzentkowski. — Athéromasis aortæ bei Kanichen nach intravenosen Adrenalininjectionen (*Berl. Klin. Wschnschr.*, 31).

Vaquez — Influence de l'hypertension artérielle sur certains accidents; origine surrénale de cette hypertension (*Soc. Méd. des Hôp.*, 5 fév.).

1905. Baduel. — Sull'azione dell'Adrenalina (*Revista critiqua di clin. Med.*, n° 17).

Bonnamour. — Étude histologique des phénomènes de sécrétion de la capsule surrénale (*Thèse de Lyon*).

— Modifications histologiques des capsules surrénales dans quelques états physiologiques et pathologiques (Ier *Congrès fédéral des anat. de Genève*).

Boveri. — Athéroma aortico sperimentale da tabacco (*Clin. Med. Ital.*, n° 1. Gazz. degli. osp., n° 64, in *Sem. Méd.*, n° 33).

Braun. — Action de l'adrénaline sur les vaisseaux. *Soc. des Méd. de Vienne* (Autriche) (*Münch. Med. Woch.*, n° 15, in *Sem. Méd.*, 15 fév.).

Erb (W.). — Experimentelle und histologische studien über arterienerkrankung nach Adrenalin injectionen (*Archiv. für exper. Pathol. und pharmak.*, Leipsig, p. 173-212, 1 pl.).

— Uber Arterienerkrankung nach adrenalininjectionen. *Münch. Med. Woch.*, p. 829 (Congrès d'Heidelberg, 28 fév.).

D'Amato et V. Fagella. — Della natura e del significato delle lésioni aortiche prodotte dagli estratti di capsule surrenali (*Giorn. intern delle Sc. Med.*, ano XXVII).

Feuillié (Pierre). — Contribution à l'étude de l'athérome expérimental. *Thèse Lyon.*

Fischer. — Uber arterienerkrankungen nach adrenalininjectionen (XXII[e] Congrès de Méd. int. Wiesbaden. *Anal. in. arch. gén. de Méd.*, 13 juin).

— Experimentelle arterienerkrankung durch adrenalininjectionen (*Münch. Med. Woch.*, n° 1).

— Uber arterienerkrankungen nach adrenalininjectionen. Wien. blin. Rundschau, p. 584 (*Deutsche Med. Woch.*, n° 43).

Hedinger. — Uber experimentelle durch adrenalin und hâmostasin erzeugte arterienerkrankungen bei Kaninchen (*Corresp. fur Schweitze Aertze*, n° 20).

O. Josué. — Contribution à l'étude histologique de l'athérome artériel (*Journal de physiol. et pathol. gén.*, n° 4).

— Remarques sur l'emploi de l'adrénaline en thérapeutique (*Soc. Méd. des Hôp.*, 29 déc.).

— La pression artérielle à la suite d'injections intra-veineuses d'adrénaline (*Soc. de Biol.*, 14 et 21 oct.).

Jores. — Hypertrophie et artério-sclérose des artères rénales. (*Virchow arch.*).

Külbs. — Experimentelle studien über die Wirkung des Neben-

nierenextraktes (*Arch. fur exp. path. und pharmac.*, p. 141).

Kolisch. — Artério-sclérose par phlorhidzine (*Soc. des Méd. de Vienne. Anal.* in *Sem. Méd.*, 15 nov.).

Lissauer (Max). — Experimentelle arterienerkrankungen beim Kaninchen (*Berl. Klin. Woch.*, n° 22).

Loeb et Githeus. — The affect of experimental conditions on the vascular lesions produced by adrenalin (*American Jnal of the Med. sc.*).

Lortat-Jacob et Sabaréanu. — Du rôle de la castration dans la production de l'athérome expérimental (*Soc. de Biol.*, 7 avril).

Marini. — *Gazetta degli Ospedali*, n° 22.

Orlowsky. — Artificial, Atheromasis of the aorta in rabbits produced by the injection of Adrenalin, Digalen, strophantus adonidin. (*Roussky, Wratch*, p. 1443-1447).

Pearce et Stauton. — Artério-sclérose expérimentale. (Ass. des Méd. américains, 16 et 17 mai. *Presse Méd.*, 21 juin).

Peserico (Luigi). — Cause esterne e condizioni individuali nell' artério-sclerosi. Vicenza E. Raschi.

Pic et Bonnamour. — Contribution à l'étude du déterminisme de l'athérome aortique expérimental. (*Soc. de Biol.*, 4 fév. *Lyon Médical*, p. 418-420. *Soc. Méd. des Hôp.* de Lyon, 7 fév).

Rénon. — Claudication intermittente et thrombose de l'aorte abdominale chez un tabagique (*Soc. Méd. des Hôp.*, Paris et *Sem. Méd.* 15 fév).

Scheidemandel. — Ueber die durch adrenalininjectionen zu erzeugende Aortenverkalkung des Kanichen (*Arch. fur anat. Path. und. Path.*, p. 363-382).

Sorel. — Contribution à l'étude expérimentale de l'athérome. (*Arch. Méd. de Toulouse*, p. 229 236).

— Athérome expérimental. (*Languedoc. Méd. chirur.* p. 76).

Stürli. — Aorten präparate von Kaninchen nach injectionen von methylamino-Acetobrenzkatechin. *Mitt. d. Gesellschaf. f. inn. Med. u. Kinder.* in Wien, p. 76-80. *Sem. Méd.*, n° 11).

Ziegler (K). — Ueber die Wirkung intravenœser Adrenalininjectionen auf das Gefæssystem und ihre Beziehung zur Arteriosclerose.(*Beitræge zur path. Anat. und zur allg. Path.*, p. 229-254.)

Vitry. — Étude sur la physiologie de la nourrice, en particulier au point de vue de sa résistance aux maladies. *Thèse Paris.*

1906. Adler et Hensel. — Ueber intravenose Nikotine inspritzungen und deren Einwirkung auf die Kaninchen Aorta. (*Deutsche Mediz. Woch.* n° 45. *Anal. in Sem. Méd.*, 27 mars.)

Amouroux. — Étude expérimentale de l'athérome tabagique. *Thèse Toulouse.*

Baduel. — *Policlinico* (Sec. Méd.), n° 1.

Baylac. — Athérome expérimental de l'aorte consécutif à l'action du tabac. (*Soc. de Biol.*, 2 juin. *Arch. Méd. de Toulouse*, p. 205-216).

Biland. — Ueber die durch Nebennierenpræparate gesetzten Gefæss und Organen veranderungen.(*Deutsches Archiv. f. Klinik. Medicin.*, n° 87).

Boinet. — Athérome aortique expérimental.(*Réunion Biol. de Marseille*, 19 juin et *Soc. de Biol.*, vol. LX, p. 1152).

Boveri (Piero). — Ueber die Wirkung des Jods auf das durch Adrenalin erzeugte aterom der aorta. (*Deutsche Med. Woch. Leipzig. u. Berl.*, n° 22. *Clin. Med. Ital.*, p. 41-64, 2 pl.)

— Contributo allo studio degli Atheromi aortici sperimentali (Dottor Francesco Vallardi éditeur Milano.)

Carrel et Guthrie. — Artério-sclérose par modification chirurgicale de la circulation. (*Soc. de Biol.*, 28 avril.)

Commessatti. — Nota critiqua experimentale sull' Atheroma aortico da Adrenalina. (*Clin. Med. Ital.*, p. 802-812.)

Cummius et Stout. — Experimental arteriosclerosis by Adrenalin Inoculations and the affect of Potassium iodide. (*Univ. Penn. M. Bull. Philadelphie*, p. 101.)

Von Koranyi. — Ueber die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte arterionekrose. (*Deutsche Med. Woch.*, n° 17.)

Klotz. — Calcification of the aorte in rabbits after the Inoculation of Adrenalin. (*J. Exper. M. N. Y.*, p. 325-329).

— Calcification of the media in arteries of the elastic tisme type. (*Ibid.*, p. 330-336.)

— Studies upon calcareous degeneration v. the relation of experimental arterial disease in animals to arteriosclerosis in man. (*Ibid.* p. 504-513, 1 pl.)

— Experimental production of arteriosclerosis. (*Britisch Med. J. London*, p. 1767-1772.)

Kreuzfuchs. — Einige Erfahrungen über innere Adrenalindarrei chung. (*Wien Med. Presse*), p. 921.)

Gouget. — Sur quelques lésions de l'intoxication tabagique expérimentale. (*Presse Méd.*, n° 67.)

Hedinger (E.) — Congrès international de dermatologie. Berne, 1906.

Loeper. — Les poisons des artères et l'étiologie de l'athérome et de l'artério-sclérose. (*Presse Méd.*, n° 30.)

— Le processus histologique de l'athérome et de l'artério-sclérose. (*Presse Méd.*, n° 29.)

Ortowski. — Experimental atheroma of the arteris in rabbits. (*Pizegl. lek. Krakow*, p. 277-280.)

Orgielbrand. — Atheroma of the aorte under the influence of intravenous injections of a. solution of baryum chloride. (*Medicyna Warskowa*, p. 405-408.)

Papadia. — Artheriosclerosis da adrenalina. (*Riv. di. Patol. nerv Firenze*, p. 113-121, 1 pl. Anal in *Arch. gén. de Méd.*)

Pearce et Stauton. — Experimental arteriosclerosis. (*Albany M. Ann.*, p. 77-78, 2 pl.)

Pearce et Bauldauf. — A nothe on the production of vascular lesions in the rabbit by single injections of adrenalin. (*Stud Bender by lab Albany*, p. 51-53. *J. Med. Sc. Phil. et N. Y.*, p. 737-740.)

Pic et Bonnamour. — Du rôle des modifications de la pression sanguine dans la production de l'athérome expérimental. (*J. de Physio. et Path. génér.*, p. 460-465.)

— Étiologie et pathogénie de l'artério-sclérose. (*Ibid.*, p. 494-507.)

Sezary. — Aortite chronique athéromateuse chez une vache. (*Soc. Anatom. de Paris.*)

Tarantini. — Contributo allo studio delle alterazioni aortiche prodotte dalla paraganglina. (*Policlin. Roma*, XIII, *Sem. Méd.*, p. 311-323.)

Torri. — Nuovo contributo allo studio delle Lesioni pseudo-atheromatose in seguito ad innezoni intravenose di adrenalina (*Clin. Med. Firenze*, XII, p. 337-343).

Volovnik. — Experimental investigation upon adrenalin (*J. Med. Klin. i. organotherap. Saint-Pétersbourg*, XII, p. 143-148).

1907. D'Amato (Luigi). — Ueber Experimentelle von Magen-darmkhanal aus hervorgerufene Veränderungen der Leber und über die dabei gefundenen Veränderungen der übrigen Bauchorgane (Exp. 6 et 7) (*Virchows Archiv.*, p. 447-449).

Ball. — Athérome aortique chez l'homme et les animaux. *Thèse Lyon.*

Etienne (J.) et J. Parisot. — Action sur les vaisseaux de l'adrénaline employée simultanément avec les vaso-dilatateurs iodés. *Congrès de Médecine de Paris*, 11 octobre.

Falk. — Des altérations vasculaires par l'adrénaline et de leurs modifications expérimentales. (Congrès allemand de Méd. de Wiesbaden. *Sem. Méd.*, n° 17.)

Gebrowsky. — Contribution à l'étude de la fumée de tabac sur les vaisseaux sanguins. (*Roussk. Vratch*, n° 6. *Sem. Méd.*, n° 19).

Giovanni Quadri. — Altérations athéromateuses de l'aorte en l'absence de toute injection de substance toxique. (*Journal des Praticiens*, n° 33.)

Gouget. — L'artério-sclérose et son traitement. (*Collection des Actualités Médicales*).

Josué (O.). — La forme surrénale de l'athérome. *Congrès de Médecine de Paris.*

Kaiserling. — Beitrag zur Wirkung intravenœser suprareninum-injectionen auf die Kaninchen Aorta. (*Berl. Klinik. Woch.*, 14 janv.)

Kalamkarov. — Athérome expérimental de l'aorte et l'influence

qu'exerce sur ce processus les préparations iodées. (*Roussky-Vratch*, n° 11 ; *Sem. Méd.*, n° 22.)

Kinichi-Naka. — Altérations de l'aorte en rapport avec l'intoxication par l'adonidine (*Roussky-Vratch*, n° 7).

Klieneberger (Karl). — Action de préparations de capsules surrénales sur l'aorte du lapin ou cours de l'emploi concomitant d'iodipine ou de KI (*Centralblatt fur innere Medizin*, n° 11).

Von Koranyi. — Berichtigung zu meiner Mitteilung ueber die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte Arterionekrose. (*Deutsche Med. Woch.*, n° 11.)

Ch. Lesieur. — Tabagisme expérimental et dénicotinisation. (*Soc. de Biol.*, 16 mars. *Presse Méd.*, n° 53.)

Leo Loeb et Fleischer. — Ueber den Einfluss von Jodpræparaten auf die durch Adrenalininjectionen hervorgerufenen Gefæssveranderungen. (*Deustsche Med. Woch.*, n° 10.)

Loeper. — Poisons alimentaires et athérome. *Congrès de médecine de Paris*, 14 octobre.

Loeper et Boveri. — Athérome aortique expérimental par tabac et ergotinine. (*Soc. anat.*, Paris, 31 mai.)

— La chaux et le cœur. (*Soc. de Biol.*, 15 juin.)

— La chaux et les artères. (*Presse Méd.*, n° 51.)

Loeper et Ficaï. — Athérome aortique expérimental par condiment (piment rouge). Congrès de médecine de Paris.

Lortat-Jacob et Laubry. — Contribution à l'étude de l'athérome artériel expérimental. (36e session de l'Assoc. française pour l'avancement des Sciences. *Presse Méd.*, n° 62).

Miller. — Dégénérescence artérielle et expérimentale. (*American Journal of the Medical Sciences*). Anal. in *Sem. Méd.*, n° 34.

Orlowsky. — Recherches sur l'athérome expérimental de l'aorte. (*Roussky-Vratch*, n° 11. *Sem. Méd.*, n° 30.)

Papadia. — Artério-sclérose expérimentale par la Nicotine. (*Riv. di path. nerv. ment.*, p. 161.)

H. Roger et A. Gouget. — Maladie des artères. *Traité de Médecine et de Thérapeutique*, fascicule XXIV.

Sicard et Et. Brissaud. — Athérome aortique expérimental par injections d'adrénaline et d'acide urique, *Cong. Méd. Paris.*

Thévenot. — Athérome aortique et expérimental. *Thèse de Lyon,*

Trachtenberg. — *Centralblatt für pathologische Anatomie.* t. XVII, n 15.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction. 9

Chapitre I. — **Historique.** 11

Chapitre II. — **Étiologie.** 15

Première partie. — Lésions nerveuses. 16

Deuxième partie. — Infections. 20

Troisième partie. — Intoxications. 26

I. — *Adrénaline.* 26

II. — *Tabac.* 63

III. — *Plomb* 78

IV. — *Poisons d'origine alimentaire.* 81

V. — *Iodures* 83

VI. — *Digitaline.* 85

VII. — *Théocine.* 89

VIII. — *Alcool.* 89

IX. — *Condiments.* 90

X. — *Phloridzine.* 90

Quatrième partie. — Expériences diverses. . . . 91

Chapitre III. — **Anatomie Pathologique.** 94

Chapitre IV. — **Pathogénie.** 107

Chapitre V. — **Essai thérapeutique.** 114

Conclusions. 129

Bibliographie. 131

Imprimerie des Facultés, A. MICHALON, 26, rue Monsieur-le-Prince, Paris